

# Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Teil 1: Epidemiologie und Diagnostik

J. Evison<sup>a</sup>, C. Aebi<sup>a</sup>, P. Francioli<sup>b</sup>, O. Péter<sup>c</sup>, S. Bassetti<sup>d</sup>, A. Gervais<sup>e</sup>, S. Zimmerli<sup>a</sup>, R. Weber<sup>f</sup>

Version française:  
www.sginf.ch

## 1. Einleitung

Die klinischen Manifestationen der Lyme-Borreliose (LB) sind gut bekannt. Trotzdem bereiten die Abklärung, Diagnose und Therapie der Erkrankung aus verschiedenen Gründen oftmals Probleme: Die Krankheit kann in zeitlich sich überlappenden Stadien verlaufen und gleichzeitig oder konsekutiv verschiedene Organsysteme befallen. Keine der Organmanifestationen ist pathognomonisch. Zur Interpretation müssen der klinische Kontext und eine breite Differentialdiagnose beachtet werden. Die Schwierigkeiten in der Diagnostik werden durch das Fehlen eines mikrobiologischen Goldstandards erschwert. Hinzu kommt, dass sich Beschwerden bei einem Befall der Gelenke oder des Nervensystems auch nach adäquater Therapie nur verlangsamt zurückbilden können und seltenerweise gar Residualzustände persistieren.

Die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie sollen einen Leitfaden geben für die Abklärung und Therapie von Kindern und Erwachsenen. Sie beruhen auf publizierten Studien, Richtlinien anderer Gremien und der Expertenmeinung von Infektiologen und Mikrobiologen. Für unsere Übersicht konnten viele Publikationen mit Einzelfallbeschreibungen von unsicheren Manifestationen einer LB nicht berücksichtigt werden.

Im Teil 1 werden die Epidemiologie, Diagnostik und Diagnosekriterien dargestellt. Teil 2 beinhaltet die klinischen Manifestationen und Therapievorschlüsse für Kinder und Erwachsene und Teil 3 die Prävention, spezielle Situationen (Schwangerschaft, Immunsuppression) und das Post-Lyme-Syndrom.

## 2. Epidemiologie in der Schweiz

Die LB ist eine Erkrankung der gemäßigten Zonen der nördlichen Hemisphäre und kommt in der ganzen Schweiz, mit Ausnahme der Gebiete

mit einer Höhe von über 1500 m ü.M., vor [1]. Im Gegensatz zur Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) ist sie nicht auf bestimmte Endemiegebiete beschränkt. Der Durchseuchungsgrad des Vektors *Ixodes ricinus* mit Borrelien ist je nach Landesteilen unterschiedlich hoch. Die Prävalenz bei den infizierten Nymphen liegt zwischen 9 und 40% und bei den adulten Zecken zwischen 22 und 47% [2].

Im Gegensatz zu Nordamerika, wo lediglich die Spezies *Borrelia burgdorferi sensu stricto* vorkommt, finden sich in Europa zusätzlich auch *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii*. Alle drei Spezies werden unter dem Oberbegriff der *Borrelia burgdorferi sensu lato* zusammengefasst. Obwohl *Borrelia afzelii* als dermatotrop und *Borrelia garinii* als neurotrop gelten, überschneiden sich die klinischen Manifestationen.

Dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurden jährlich 209 bis 285 Fälle von Erythema migrans gemeldet. Inzwischen ist die Meldepflicht abgeschafft worden. Eine in den Jahren 1996 bis 1997 durchgeführte Studie in der französischsprachigen Schweiz ergab eine Inzidenz der Lyme-Borreliose im Bereich von 9 pro 100 000 Personen im Kanton Wallis und bis 95 pro 100 000 Personen im Kanton Neuenburg [3]. Seroprävalenzstudien aus früheren Jahren beinhalten oftmals ein Spezifitätsproblem und somit sind die geschätzten Prävalenzdaten einer Infektion durch Lyme-Borrelien wahrscheinlich zu hoch: Im Jahre 1991 wurde eine Seroprävalenz in der schweizerischen Bevölkerung von 3,9 bis 6% für IgG publiziert [4]. Anfang der 90er Jahre wurden bei 10,7% der Blutspender IgG-Antikörper und bei 4,1% IgM-Antikörper gemessen [5]. In Risikogruppen wie bei Waldarbeitern kann die Seroprävalenz bis zu 35% betragen, jedoch weisen nur 3,5% davon innerhalb von 10 Jahren klinische Symptome auf [4, 6]. Die hohe Seroprävalenz der schweizerischen Bevölkerung im Mittelland zwischen Lausanne und Frauenfeld stellt ein Problem bei der Interpretation von serologischen Befunden dar.

- a Poliklinik und Klinik für Infektionskrankheiten, Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern
- b Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne
- c Maladies Infectieuses et Microbiologie, Consilia Laboratoires et Conseils médicaux SA, Sion
- d Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital, Basel
- e Hôpital des enfants, HUG, Genève
- f Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Rainer Weber  
Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 38 26  
Fax 044 255 32 91

E-Mail: infweb@usz.unizh.ch

### 3. Grundsätzliche Bemerkungen zur Abklärung

Die Erinnerung an einen Zeckenstich ist nicht Voraussetzung für das Vorhandensein einer LB. Nur 50–70% der Patienten können sich an einen solchen erinnern [7, 8]. Serologische Untersuchungen sind i. d. R. nur bei symptomatischen Personen indiziert.

Im Stadium I wird die Diagnose klinisch gestellt, da die Serokonversion oft erst später erfolgt. Zum Zeitpunkt des Erythema migrans sind erst rund 50% der Patienten seropositiv. Für die Manifestationen im Stadium II hat die Serologie eine Sensitivität von ~80%. Für die Spätmanifestationen (Stadium III) wird eine positive Serologie als Diagnosekriterium gefordert.

Kaum eine Manifestation der LB ist ohne Differentialdiagnosen. Generell gilt, dass aufgrund der hohen Seroprävalenz in der Bevölkerung in der Schweiz andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen sein sollten, bevor eine LB diagnostiziert wird.

Nach einem Zeckenstich müssen auch andere Erkrankungen oder Doppelinfektionen erwogen werden: Bei Fieber und Kopfschmerzen steht dabei die Frühsommermeningoenzephalitis (FMSE) im Vordergrund. Seltene andere Ursachen von mit Zeckenstich assoziierten fieberhaften Erkrankungen sind *Anaplasma phagocytophila* (humane granulozytäre Ehrlichiose), *Babesia microti* (Babesiose), *Rickettsia helvetica* (Rickettsiose der Fleckfiebergruppe) und *Francisella tularensis* (Tularämie) [9, 10].

Es ist nicht möglich, detaillierte Angaben zur Sensitivität und Spezifität von serologischen Tests zu machen, sind doch in der Schweiz 47 verschiedene Produkte von 17 Firmen zugelassen. Eine Validierung dieser Tests ist erschwert, da die Kultur der Erreger, welche den Goldstandard darstellen würde, unzuverlässig ist. Die Sensitivität und Spezifität ist zudem vom Stadium der Erkrankung und von der Dauer der Infektion abhängig.

### 4. Falldefinition

Die Falldefinition der Lyme-Borreliose ergibt sich aus den klinischen Manifestationen in Kombination mit den Laborbefunden; also nicht aus Laborbefunden allein. In der vorliegenden Arbeit wurden die Diagnosekriterien der EUCALB (European Concerted Action against Lyme Borreliosis) [11] und der amerikanischen CDC (Centers of Disease Control) [12] übernommen (Tab. 1). Die Kriterien für das Post-Lyme-

Syndrom stammen aus verschiedenen Quellen [13–15].

## 5. Laboruntersuchungen

### 5.1 Kultur der Erreger

Die Kultur spielt im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle. Dies hängt damit zusammen, dass ihre Sensitivität maximal 50% beträgt und nur beim Erythema migrans und der Acrodermatitis chronica atrophicans durchführbar ist [16]. Die Sensitivität ist bei der Untersuchung von Liquor und Gelenkflüssigkeit deutlich geringer, was mit der geringen Dichte und der Lokalisation der Erreger im Gewebe erklärt wird [16]. Für den kulturellen Nachweis sind unfixierte frische Hautbiopsien notwendig. Bedingt durch das langsame Wachstum der Borrelien in den Kulturen, über mehrere Wochen, sind diese im klinischen Alltag nicht diagnostisch verwertbar. Die anspruchsvollen Kulturen werden in der Schweiz nur im Institut de Zoologie (Universität Neuchâtel) und im Labor Consilia (Sion) angeboten. Da die Kulturen spezielle Medien benötigen, sollte das Labor vor dem Einsenden von Proben kontaktiert werden.

### 5.2 Serologie

Die Serologie dient nur zur Unterstützung der klinischen Diagnose. Die Serokonversion findet für die IgM 3–5 und für die IgG 6–8 Wochen nach Infektion statt. Eine positive Serologie für sich alleine genommen, d.h. ohne das Vorhandensein von klinischen Manifestationen, stellt nie eine Indikation für eine Therapie dar. Die positive Serologie belegt lediglich den früheren Kontakt mit Borrelien und sie erlaubt keine Aussage darüber, ob die Erkrankung aktiv ist oder nicht.

Wie häufig es nach einer Serokonversion im Verlaufe zu einer Erkrankung kommt, ist nicht vollständig geklärt. Untersuchungen in der Schweiz führten zu sehr unterschiedlichen Resultaten mit LB-Raten zwischen 2 und 10% nach Serokonversion [6, 17]. So fand eine Studie in der französischsprachigen Schweiz 17 (4,5%) Serokonversionen bei 376 von Zecken gestochenen Personen. Drei der 17 (18%) Personen mit initial negativer Serologie und späterer Serokonversion präsentierten sich mit einem Erythema migrans (0,8% der 376 gestochenen Personen). Umgekehrt wurden bei fünf Patienten Hautläsionen gefunden, die mit einem EM vereinbar waren, aber nach zwei Monaten konnte keine Serokonversion gefunden werden. Bei den meisten dieser Personen wurde das vermutete EM behandelt [18].

**Tabelle 1**  
Diagnosekriterien der Lyme-Borreliose, adaptiert nach EUALB 1996 [11] und CDC 1996 [12].

Klinik	Zeitliches Auftreten nach Zeckenstich	Indikation für Serologie (Sensitivität)	Andere Labortests
<p><b>Erythema migrans</b></p> <p>Ein sich ausdehnender roter bis blauroter Fleck, oft mit zentraler Abheilung, welcher sich über Tage bis Wochen ausdehnt und meist rundlich ist. Der Rand der Läsion ist meist scharf begrenzt und intensiv verfärbt, aber kaum erhaben. Annuläre Erytheme, welche innerhalb von Stunden nach einem Zeckenstich auftreten, entsprechen einer Hypersensitivitätsreaktion und qualifizieren sich nicht als EM.</p> <p>Mögliche Begleitsymptome (meist intermittierend): Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Arthralgien und Myalgien.</p>	<p>Inkubationszeit des Erythema migrans = 3–32 Tage (im Mittel 7–10 Tage) nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie nicht indiziert, da oft negativ (Sensitivität 40–60%).</p> <p>Das Einfrieren einer sog. «Nullserologie» kann hilfreich sein, um später eine Serokonversion zu dokumentieren.</p>	<p>Nicht indiziert</p>
<p><b>Benignes Lymphozytom</b></p> <p>Schmerzlose blau-rote Knoten oder Plaques, meist am Ohr (Läppchen und Helix), an der Brustwarze oder im Skrotum. Häufiger bei Kindern (v.a. im Bereiche der Ohren).</p>	<p>Meist innerhalb zweier Monate nach Zeckenstich; bis zehn Monate.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80%).</p>	<p>Biopsie zum Ausschluss eines kutanen Lymphomes bei unklaren Fällen.</p>
<p><b>Acrodermatitis chronica atrophicans</b></p> <p>Langandauernde rot bis rot-blaue Läsionen, welche typischerweise über den Extensoren der Extremitäten liegen. Initial kann die Läsion mit einer teigigen Schwellung beginnen. Die Läsionen werden im Verlauf ohne Therapie atroph, dies v.a. über den knöchernen Vorsprüngen. Möglich ist eine Induration der Haut.</p>	<p>Sechs Monate bis viele Jahre nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 99%).</p>	<p>PCR aus der Hautbiopsie mit einer Sensitivität von 70–80%. Meist <i>B. afzelli</i>.</p>
<p><b>Arthritis</b></p> <p>Wiederholte kurze Attacken von objektiven Gelenkschwellungen in einem oder mehreren grossen Gelenken, welche gelegentlich in eine chronische Arthritis übergehen können. Intermittierende Arthralgien können der Arthritis vorangehen. Arthralgien, Myalgien oder Fibromyalgie-Beschwerden alleine können nicht zur Diagnose herangezogen werden.</p>	<p>Innerhalb zweier Wochen bis zweier Jahre nach Zeckenstich (Median 4–6 Monate).</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80% für migratorische Arthritiden und 90% für die chronische Arthritis). Nachweis von Borrelien aus einem anderen Isolat oder Antikörperbildung im Liquor unterstützen die Diagnose.</p>	<p>PCR aus der Synovialflüssigkeit und Synovialbiopsie mit einer Sensitivität von 80%. Meist <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>.</p>
<p><b>Karditis</b></p> <p>Akuter Beginn eines transienten AV-Blockes I°, II° oder Herzrhythmusstörungen, welche gelegentlich mit einer Myokarditis oder Pankarditis verbunden sein können.</p> <p>Palpitationen, Bradykardien, Schenkelblöcke oder eine Myokarditis alleine sind nicht ausreichend für die Diagnose einer Lyme-Karditis.</p>	<p>Vier Tage bis sieben Monate nach Zeckenstich (Median 21 Tage).</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität 80%).</p>	<p>Myokardbiopsien nur in unklaren diagnostischen Fällen.</p>
<p><b>Frühe Neuroborreliose</b></p> <p>Schmerzhafte lymphozytäre Meningo-Radikuloneuritis mit oder ohne Fazialisparese oder mit anderer kranialer Neuritis (Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndrom).</p> <p>Bei Kindern meist Meningitis oder isolierte einseitige, manchmal beidseitige Fazialisparese oder andere kraniale Neuritis.</p> <p>Kopfschmerzen, Müdigkeit, Parästhesien oder Nackensteifigkeit alleine reichen nicht für die Diagnose aus.</p>	<p>Innerhalb von Wochen bis Monaten nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert (Sensitivität im Serum 80%, im Liquor 30%).</p> <p>Die Serologie kann bei früher ZNS-Invasion im Serum noch negativ sein, während bereits im Liquor eine Antikörperbildung einsetzt (Liquor/Serum-Index diagnostisch ≙ intrathekale Antikörperbildung)</p>	<p>Typisch ist eine lymphozytäre Liquorpleozytose. Bei unklaren Fällen müssen andere Differentialdiagnosen erwogen und ggf. mit einem Spezialisten Rücksprache genommen werden.</p>

(Fortsetzung Tabelle 1)

<p><b>Späte Neuroborreliose</b></p>	<p>Langanhaltende Enzephalitis, Enzephalomyelitis, Meningoenzephalitis, Radikulomyelitis.</p>	<p>Nach Monaten bis vielen Jahren; meist innerhalb von 2–3 Jahren nach Zeckenstich.</p>	<p>Serologie indiziert im Serum und Liquor (Sensitivität 99%). Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörperbildung obligat!</p>	<p>PCR aus dem Liquor nicht indiziert (Sensitivität nur 10%). Meist <i>B. garinii</i>.</p>
<p><b>Post-Lyme-Syndrom [13–15]</b></p>	<p>Um diese Differentialdiagnose erwägen zu dürfen, müssen <i>alle</i> der folgenden Punkte zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidenz für frühere Lyme-Borreliose: Klinisch und labormässig dokumentierte LB gemäss obigen Falldefinitionen.</li> <li>2. Adäquate Therapie: Dokumentierte, abgeschlossene und dem Stadium der LB angepasste Antibiotikatherapie gemäss publizierten Guidelines.</li> <li>3. Keine Evidenz für aktive Infektion.</li> <li>4. Persistierende, den Patienten in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigende Symptome während mehr als sechs Monaten nach Abschluss einer adäquaten Antibiotikatherapie, mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, objektiviert kognitive Dysfunktion, radiokuläre Beschwerden.</li> <li>5. Der Beginn der Beschwerden ist aufgrund des Verlaufs der LB plausibel; d.h. Beginn der Symptome unmittelbar mit oder nach akuter LB, üblicherweise innerhalb von sechs Monaten nach dokumentiertem und definiertem Beginn der LB.</li> <li>6. Objektive Defizite im allgemeinen internistischen oder neurologischen Status sind keine Voraussetzung für die Diagnose.</li> <li>7. Systematischer und umfassender Ausschluss von anderen neurologischen, rheumatologischen oder internistischen Krankheiten.</li> <li>8. Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen oder einer Sucht.</li> </ol>	<p>Beginn der Symptome üblicherweise innerhalb von sechs Monaten nach dokumentiertem und definiertem Beginn der LB.</p>	<p>Serologie indiziert. Ist in der Regel positiv, bis auf wenige Patienten mit Seroreversion.</p>	<p>Klinischer und labormässiger Ausschluss von anderen mit Müdigkeit einhergehenden Krankheiten (inkl. z. B. Hypothyreose) sowie anamnestischer und klinischer Ausschluss eines Chronischen Fatigue-Syndroms</p>

Serologische Untersuchungen eignen sich nicht zur Verlaufs- oder Therapiekontrolle. Im Zeitverlauf verändern sich Antikörpertiter oftmals kaum und auch IgM-Antikörper können über Jahrzehnte positiv bleiben.

Die Serologie wird in zwei Schritten durchgeführt. Im einem ersten Schritt, einem sensitiven Suchtest, werden Antikörper gegen konservierte Antigene von Spirochäten nachgewiesen. Dabei muss zugunsten einer hohen Sensitivität eine niedrigere Spezifität in Kauf genommen werden, was bedeutet, dass es zu falsch-positiven Testresultaten kommen kann. Zum Ausschluss von falsch-positiven Resultaten wird in einem zweiten Schritt ein Bestätigungstest (Westernblot) durchgeführt, welcher spezifische gegen die verschiedenen Spezies von *Borrelia burgdorferi sensu lato* gerichtete Antikörper erfasst.

Die Sensitivität und Spezifität eines Tests hängt vom Stadium der Erkrankung und vom verwendeten Test ab. Tests der ersten Generation verwenden Antigene von in Kulturen gezüchteten Borrelien. Es kann dabei zu falsch-negativen Resultaten kommen, wenn die dazu verwendeten Borreliensämme nicht der geographischen Herkunft der Patienten entsprechen,

und zu falsch-positiven Resultaten durch Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Borrelienarten. Zudem ist bekannt, dass die Antigenexpression sich nach dem Übergang von der Zecke in den Menschen verändert und gewisse Antigene, nach mehreren Kulturdurchgängen, nicht mehr exprimiert werden. Neue Tests der dritten Generation sind zuverlässiger, da sie rekombinante Antigene verwenden, welche eine standardisierte und konstante Antigenzusammensetzung verwenden. Aufgrund der Antigenvariabilität der unterschiedlichen Spezies können trotzdem noch falsch-negative Resultate vorkommen. Die letzte Generation der rekombinanten Tests, welche das VisE-Protein erfassen, weist die bisher höchste Sensitivität auf. Zur Diagnose sollten nur Tests der dritten Generation verwendet werden.

Die Indikationen zur Durchführung einer Lyme-Serologie sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Wird die Serologie bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt – z.B. 1. bei Personen mit Beschwerden, welche nicht einer bekannten Manifestation einer LB entsprechen, oder 2. bei asymptomatischen Personen aus einer Bevölkerungsgruppe mit einer niedrigen Inzidenz einer LB –, dann ist bei positiver Serologie die Wahrscheinlichkeit gross, dass dieses Resultat falsch-positiv ist [19, 20].

Tabelle 2

Indikation für eine Lyme-Serologie.

Indiziert	Nicht indiziert
Verdacht auf benignes Lymphozytom	Erythema migrans
Verdacht auf Acrodermatitis chronica atrophicans	Chronische Müdigkeit
Periphere Fazialisparese	Unspezifische Beschwerden
Akute oder chronische lymphozytäre Meningitis	Unklare neurologische Beschwerden ohne vorhergehende Symptome einer Borreliose
Lymphozytäre Meningoradikulitis mit oder ohne Mononeuritis multiplex	
Myelomeningoradikulitis	
Chronische progressive Enzephalomyelitis	
Akute oder chronische Monarthritis	
Transienter AV-Block II°–III°	

Tabelle 3

Ursachen einer falsch-positiven oder falsch-negativen Lyme-Borrelien-Serologie.

Ursachen	Testresultat Falsch-positiv	Falsch-negativ
	<i>Infektionen:</i> Lues, Endokarditis, Rückfallfieber, andere Spirochäten (Bestandteil der oralen Flora)	Status nach Antibiotikatherapie
	<i>Polyklonale Antikörperstimulation:</i> Mononukleose, Zytomegalie, HIV, Ehrlichiose, Rickettsiose	Testsensitivität zu gering (erste Generation)
	<i>Autoimmunerkrankungen:</i> Lupus erythematodes, juvenile rheumatoide Arthritis, Sklerodermie	Vorhandensein von Immunkomplexen
	Tumoren	

#### Falsch-positive und falsch-negative Resultate

Falsch-positive Suchtestresultate finden sich bei verschiedenen Infektionen und immunologischen Erkrankungen (Tab. 3) [21, 22] und sind die Folge einer unspezifischen polyklonalen Stimulation des Immunsystems. In diesen Fällen fällt der Bestätigungstest negativ aus. Die Assoziation einer positiven Serologie mit gewissen Neoplasien, v.a. Lymphomen und Gehirntumoren, beruht entweder auf einer unspezifischen Stimulation des Immunsystems oder auf einer Koinzidenz.

Falsch-negative Suchtests finden sich, wenn die Serokonversion noch nicht stattgefunden hat (z.B. bei Erythema migrans) oder wenn eine Antibiotikatherapie früh nach Infektion durchgeführt wurde. Trotz einer Antibiotikatherapie kommt es jedoch bei 70–80% zu einer Serokonversion [21]. Die Verwendung eines Tests früherer Generationen kann ebenfalls in einer erniedrigten Sensitivität resultieren. Die Rate an falsch-negativen Liquor/Serum-Indizes wird mit lediglich 4% angegeben und kann aus der zu frühen Untersuchung des Liquors oder der zu niedrigen Sensitivität des verwendeten Tests resultieren [23]. In solchen Fällen soll die Serologie nach 4–8 Wochen oder mit einem anderen Test bzw. in einem anderen Labor wiederholt werden.

### 5.3 Intrathekale Antikörperbildung

Antikörper können vom Serum durch passive Diffusion auch in den Liquorraum gelangen. Der alleinige Nachweis von Antikörpern im Liquor erlaubt deshalb die Diagnose einer Neuroborreliose nicht. Vielmehr werden bei der Neuroborreliose, insbesondere bei andauernder Infektion des Zentralnervensystems, Antikörper intrathekal gebildet, so dass die Konzentration von Antikörpern im Liquor höher ist als diejenige im Serum. Es lassen sich spezifische Antikörperindizes berechnen, welche den IgG-Titer gegen *B. burgdorferi* im Liquor unter Berücksichtigung der Blut/Liquor-Schranke zum IgG-Titer im Serum in Beziehung setzen.

### 5.4 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Ausser bei der Diagnostik einer Lyme-Arthritis ist der Stellenwert der PCR ausserhalb von Studien gering. Die Resultate sind sehr vom untersuchten Gewebe und von der Methodik abhängig.

Hautbiopsien bei einem Erythema migrans können in 59–90% und bei einer Akrodermatitis chronica atrophicans in 70–80% der Fälle positiv sein. Im Liquor sind zwischen 20–50 Borrelien/ml notwendig für eine positive PCR-Reaktion. Da Borrelien meist nur in geringer Dichte im Liquor oder im Gewebe vorhanden sind, ist es nicht erstaunlich, dass sich bei 54% der Fälle mit einer Neuroborreliose ein negatives oder unklares PCR-Resultat findet. Die Sensitivität der PCR bei der Liquoruntersuchung ist ungefähr 30% in akuten Fällen und ungefähr 40%, wenn parallel vier PCR-Untersuchungen durchgeführt werden. Die PCR ist v. a. bei Kindern und bei einer chronischen Neuroborreliose nur in einer Minderzahl der Fälle positiv. Gute Dienste kann die PCR bei der Diagnose der Lyme-Arthritis liefern. Generell liegt hier die Sensitivität der PCR bei 80%, und bis zu 96% der Fälle sind initial positiv, wenn vier PCR-Untersuchungen parallel durchgeführt werden. Die Untersuchung einer Synovialbiopsie kann sensitiver sein als die Untersuchung von Synovialflüssigkeit. Da es bei einer erfolgreichen Therapie zu einer Negativierung der PCR aus der Synovialflüssigkeit kommt, kann die PCR in speziellen Fällen für die Verlaufsuntersuchung, z.B. bei persistierenden Beschwerden, herangezogen werden.

### 5.5 Urinantigen

Grundsätzlich könnte die Antigenbestimmung im Urin eine elegante und nicht invasive Methode zur Diagnose darstellen. Ein Test wurde für die USA mit den dort vorkommenden *B.-burgdorferi-sensu-stricto*-Stämmen entwickelt. Deshalb ist der Test in Europa nicht anwendbar,

da bei uns andere Borrelienarten vorkommen. Zudem weist der Test auch in den USA eine geringe Sensitivität und Spezifität auf und es wird deshalb auch dort von dessen Anwendung abgeraten [21, 24].

### 5.6 Lymphozytenstimulationstest

Mit diesem Test wird die zelluläre Immunantwort gegen einen Erreger gemessen. Die zelluläre Immunantwort kann dabei bereits vor der Serokonversion einsetzen [25, 26]. Hierzu werden periphere Lymphozyten mit *Borrelia burgdorferi* inkubiert. Nach 4–5 Tagen wird die Aufnahme von radioaktiv markiertem Thymidin in stimulierten und nicht stimulierten Lymphozyten des Patienten gemessen und verglichen. Die Resultate des Lymphozytenstimulationstests sind sehr widersprüchlich und scheinen nicht spezifisch zu sein, kommen doch auch Reaktionen bei gesunden seronegativen Kontrollen und bei Neugeborenen von seronegativen Müttern vor [27]. Die falsch-positiven Resultate werden durch Kreuzreaktionen mit anderen Erregern erklärt [28]. Die Sensitivität und Spezifität beträgt zwischen 45 und 95% [29, 30]. Der Test erlaubt auch keine Aussage über die Aktivität, den Verlauf oder die Prognose der LB [26, 30, 31].

In Anbetracht der hohen Zahl an falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten kann die Anwendung der Lymphozytenstimulationstests zur Diagnostik nicht empfohlen werden.

### 5.7 Laboruntersuchungen nach Therapie

Die Serologie eignet sich nicht als Verlaufsparameter, da sie auch nach erfolgreicher Therapie über Jahre positiv bleiben kann. Auch IgM-Antikörper können über Jahre persistieren und sind deshalb kein Marker für eine noch bestehende Krankheitsaktivität. Im Vergleich mit Nordamerika kommt es in Europa weniger häufig (nämlich bei nur 7% der Patienten) im Verlaufe der Jahre zu einer Negativierung der früher positiven Serologie. Nach abgeschlossener Therapie kann es bei persistierenden Beschwerden hilfreich sein, mittels Immunoblot zu zeigen, dass die Zahl der Banden abnimmt, was auf eine erfolgreiche Therapie hinweist. Umgekehrt bedeutet das Resultat von persistierenden Banden nicht, dass ein Therapieversagen vorliegen muss.

Wie oben erwähnt kann die molekulare Diagnostik zur Verlaufsbeurteilung bei Lyme-Arthritis Verwendung finden.

Erneute serologische Untersuchungen sind nur bei Verdacht auf eine erneute Infektion indiziert. Re-Infektionen sind möglich, da die durchgemachte Infektion nicht zu einer Immunität führt.

## Literatur

- 1 Aeschlimann A, Chamot E, Gigon F, Jeanneret JP, Kessler D, Walther C. B. burgdorferi in Switzerland. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1987;263:450-8.
- 2 Jouda F, Perret JL, Gern L. Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2004;4:23-32.
- 3 Nahimana I, Gern L, Peter O, Praz G, Moosmann Y, Francioli P. [Epidemiology of Lyme borreliosis in French-speaking Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1456-61.
- 4 Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern L, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
- 5 Altpeter ES, Meier C. [Epidemiological aspects of neurological complications of Lyme borreliosis in Switzerland. A case-control study]. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:22-6.
- 6 Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der LS, Fahrer H. Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite* 1998;5:383-6.
- 7 Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
- 8 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-96.
- 9 Wicki R, Sauter P, Mettler C, Natsch A, Enzler T, Pusterla N, et al. Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of *Francisella tularensis*, members of the *Ehrlichia phagocytophila* genogroup, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:427-32.
- 10 Baumann D, Pusterla N, Peter O, Grimm F, Fournier PE, Schar G, et al. [Fever after a tick bite: clinical manifestations and diagnosis of acute tick bite-associated infections in northeastern Switzerland]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1042-7.
- 11 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-55.
- 13 Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
- 14 Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
- 15 Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- 16 Pfister HW. [Diagnosis and therapy of Lyme neuroborreliosis]. *Ther Umsch* 1999;56:664-9.
- 17 Fahrer H, Sauvain MJ, Zhioua E, Van Hoecke C, Gern LE. Longterm survey (7 years) in a population at risk for Lyme borreliosis: what happens to the seropositive individuals? *Eur J Epidemiol* 1998;14:117-23.
- 18 Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603-8.
- 19 Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;127:1106-8.
- 20 Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, Shea B, Nichol G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1997;127:1109-23.
- 21 Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:311-40.
- 22 Ostrov BE, Athreya BH. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:535-53.
- 23 Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med Microbiol* 2000;49:911-5.
- 24 Klempner MS, Schmid CH, Hu L, Steere AC, Johnson G, McCloud B, et al. Intralaboratory reliability of serologic and urine testing for Lyme disease. *Am J Med* 2001;110:217-9.
- 25 Dattwyler RJ, Thomas JA, Benach JL, Golightly MG. Cellular immune response in Lyme disease: the response to mitogens, live *Borrelia burgdorferi*, NK cell function and lymphocyte subsets. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg [A]* 1986;263:151-9.
- 26 Krause A, Brade V, Schoerner C, Solbach W, Kalden JR, Burmester GR. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum* 1991;34:393-402.
- 27 Zoschke DC, Skemp AA, Defosse DL. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;114:285-9.
- 28 Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch Dermatol* 1995;131:673-7.
- 29 Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;115:533-9.
- 30 Huppertz HI, Mosbauer S, Busch DH, Karch H. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1996;155:297-302.
- 31 Huppertz HI, Michels H. Pattern of joint involvement in children with Lyme arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1016-8.

# Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Teil 2: Klinik und Therapie

J. Evison<sup>a</sup>, C. Aebi<sup>a</sup>, P. Francioli<sup>b</sup>, O. Péter<sup>c</sup>, S. Bassetti<sup>d</sup>, A. Gervais<sup>e</sup>, S. Zimmerli<sup>a</sup>, R. Weber<sup>f</sup>

Version française:  
www.sginf.ch

Im Teil 1 wurde die Labordiagnostik der Lyme-Borreliose (LB) besprochen (Schweiz Ärztezeitung 2005;86[41]:2332-8). Im folgenden Teil 2 gehen wir auf die Klinik und Therapie ein. Im Teil 3 werden die Prävention, spezielle klinische Situationen (Schwangerschaft, Immunsuppression) und das Post-Lyme-Syndrom diskutiert.

## 6. Stadien, Klinik und Laborbefunde

Beim Studium und bei der Interpretation der wissenschaftlichen Literatur ist zu berücksichtigen, dass die klinischen Manifestationen und der Verlauf der Lyme-Borreliose in den USA und Europa unterschiedlich sind: Auf den beiden Kontinenten kommen unterschiedliche Borrelienarten und Vektoren vor (siehe Teil 1, Kapitel 2: Epidemiologie in der Schweiz).

### 6.1 Stadium I (Frühes lokalisiertes Stadium)

#### 6.1.1 Akute lokale Reaktion nach Zeckenstich

Die Reaktion auf einen Zeckenstich tritt innerhalb von Stunden bis zu zwei Tagen auf und unterscheidet sich vom Erythema migrans durch das raschere Auftreten und Abklingen. Zudem wird die Läsion selten grösser als 1 cm und dehnt sich im Gegensatz zum Erythema migrans nicht aus [1]. Bakterielle Infektionen nach einem Zeckenstich (z.B. Erysipel) sind selten.

#### 6.1.2 Erythema migrans (EM)

An der Stelle des Zeckenstiches entwickelt sich nach 3 bis 32 Tagen (median 7 Tage) eine erythematöse Papel oder Makula. Über Tage bis Wochen kommt es zur Ausbildung einer anulären Läsion mit oft zentraler Abheilung, welche sich langsam ausdehnt und als Erythema migrans bezeichnet wird. Selten kann das Zentrum der Läsion urtikariell, bullös oder nekrotisch verändert sein. Die Läsion ist typischerweise schmerzlos, kann jedoch von Brennen und Juckreiz begleitet sein. Die Prädispositionsstellen sind beim Erwachsenen die Axilla, Leiste und Kniekehlen und beim Kind der Kopf und Nacken [2].

Obwohl in Europa weniger häufig als in Amerika, werden auch in der Schweiz multiple EM beobachtet [3]. Das EM kann sich gelegentlich ovalär, triangulär oder linear manifestieren [4].

Das EM kann von grippeähnlichen Allgemeinsymptomen begleitet werden. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Borrelienarten in den USA häufiger (bis 80%) als in Europa (10–30%).

Zur Abgrenzung des EM von einer akuten lokalen Reaktion nach einem Zeckenstich fordert das CDC (für epidemiologische Studien) einen Mindestdurchmesser von 5 cm. Sicher kann im klinischen Alltag auch ein kleineres EM beobachtet werden. Entscheidend für die Unterscheidung zur «blosser» Reaktion auf einen Zeckenstich sind das zeitliche Auftreten sowie die Dynamik der Veränderung der Hautläsion. In einer Untersuchung in der Westschweiz fanden sich 3,4% Serokonversionen unter 376 von einer Zecke gestochenen Personen, die zum Zeitpunkt der ärztlichen Konsultation keine Hautläsion zeigten. Bei Patienten, die sich mit einer kleinen lokalen kutanen Reaktion (kleiner 2 cm) präsentierten, kam es zu 7,2% Serokonversionen. Ein typisches Erythema migrans (konfirmiert mittels einer später dokumentierten Serokonversion) entwickelte sich hingegen nur bei 0,8% der Patienten [5].

Ohne Antibiotika bildet sich das EM innerhalb von Wochen bis Monaten spontan zurück. Unter Antibiotika kommt es innerhalb von wenigen Tagen zu einer Regredienz der Läsion [4]. Ein früher Hinweis für eine Dissemination der Infektion ist das gleichzeitige Auftreten von mehreren EM [6–8]. Differentialdiagnosen zum EM umfassen Tinea corporis, Zellulitis, Hypersensitivität auf Insektenstiche, Urtikaria, Pityriasis rosea, fixiertes Arzneimittelexanthem, Granuloma anulare und das Erythema multiforme [4].

*Laborbefunde:* Serologische oder andere Untersuchungen sind i. d. R. nicht indiziert, da das Erythema migrans meist vor der Serokonversion auftritt.

a Poliklinik und Klinik für Infektionskrankheiten, Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern

b Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne

c Maladies Infectieuses et Microbiologie, Consilia Laboratoires et Conseils médicaux SA, Sion

d Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital, Basel

e Hôpital des enfants, HUG, Genève

f Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Rainer Weber  
Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 38 26  
Fax 044 255 32 91

E-Mail: infweb@usz.unizh.ch



**Merkpunkte**

- Die Diagnose des Erythema migrans erfolgt aufgrund der klinischen Manifestation. Die Serologie ist häufig noch negativ zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation.
- Bei Verdacht auf Hypersensitivitätsreaktion auf den Zeckenstich kann der Verlauf über 48 bis 72 Stunden beobachtet werden. Nur das Erythema migrans nimmt weiter an Grösse zu.
- Multiple EM sind Ausdruck einer Dissemination. Liegen eine Arthritis, Karditis oder eine Neuroborreliose vor, so sind diese für die Therapie (Antibiotikum, Applikationsroute und Therapiedauer) bestimmend.
- Beim Kind, bei dem das Erythema migrans gehäuft am Kopf und Nacken auftritt, kann aufgrund des Haaransatzes die ovaläre bis runde Form nur schwer zu erkennen sein.
- Atypische Hautmanifestationen können ggf. mittels Biopsie und PCR-Nachweis des Erregers weiter abgeklärt werden.
- Bei unklarer Hautmanifestation kann es bei der Differentialdiagnose hilfreich sein, die Resultate eines «Nullserums» (zum Zeitpunkt des Auftretens des Erythema migrans) mit einem späteren Rekonvaleszentenserum zu vergleichen. Verschiedene Labors frieren «Nullseren» ohne Kostenfolge ein, so dass diese für Verlaufsuntersuchungen zur Verfügung stehen.

**6.2 Stadium II (Frühe disseminierte Stadien)****6.2.1 Benignes Lymphozytom**

Es handelt sich um eine seltene Manifestation (1% aller LB). Ein Erythema migrans wird gleichzeitig oder vorhergehend bei bis zu 79% der Erwachsenen beobachtet [9]. Das benigne Lymphozytom kann noch bis zu zehn Monate nach einem Zeckenstich auftreten, wird in der Regel jedoch innerhalb der ersten beiden Monate nach einem Zeckenstich beobachtet [10].

Die Läsion manifestiert sich als fester rötlicher oder bräunlicher bis livider Knoten oder Plaque, welche sich bei Kindern unter 12 Jahren v.a. am Ohr läppchen und beim Erwachsenen im Bereiche der Mamillen manifestiert [11]. Atypische Lokalisationen sind das Skrotum, Nase, Oberarme und Schultern [12]. Die Läsion kann von Juckreiz, Schmerzen und systemischen Symptomen begleitet sein. Unter Antibiotikatherapie dauert es bis zur Abheilung bei Kindern im Durchschnitt drei Wochen. Nach einer 14tägigen Therapie heilen 86% innerhalb von sechs Wochen ab [11].

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80%.

**Merkpunkt**

- Bei atypischen Lokalisationen eines vermuteten benignen Lymphozytoms oder einer Grössenzunahme oder Persistenz nach adäquater Therapie soll ein kutanes Lymphom mittels Biopsie ausgeschlossen werden.

**6.2.2 Frühe Neuroborreliose**

Innerhalb von Wochen bis Monaten nach einem Zeckenstich kann es zu einem Befall des Nervensystems kommen, welcher sich klinisch als aseptische Meningitis, Radikulitis oder Hirnnervenausfälle manifestiert. Diese sogenannte frühe Neuroborreliose tritt meist im Sommer oder Herbst auf. Die klassische Trias des Garin-Bujadoux-Bannwarth-Syndroms, bestehend aus aseptischer Meningitis, schmerzhafter Neuro-radikulitis und Hirnnervenausfall, kommt nur bei 15% der Betroffenen vor [13, 14]. Hilfreich für die Diagnose ist, wenn andere Manifestationen einer LB der Neuroborreliose vorangegangen sind oder noch andere Symptome einer LB bestehen.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung im Serum rund 80%. Innerhalb der ersten zwei Monate nach Zeckenstich kann die Serologie jedoch noch negativ ausfallen.

**6.2.2.1 Meningitis**

Diese ist bei Kindern häufiger als beim Erwachsenen. Im Vordergrund stehen dabei mässige und über Tage bis Wochen fluktuierende Kopfschmerzen. Fieber, Meningismus, Nausea und Erbrechen sind selten [14]. Aus differentialdiagnostischen Überlegungen und um Doppelinfektionen zu suchen, ist auch die gleichzeitige serologische Suche des Frühsommermeningoenzephalitisvirus angezeigt. Bei der seltenen Manifestation von multiplen Erythematata migrantia finden sich bei etwa 30% der Betroffenen abnorme Liquorbefunde, ohne dass neurologische Symptome bestehen würden [15].

Die frühe Neuroborreliose zeigt die folgenden **Liquorbefunde:**

- Zellzahl: lymphozytäre Pleozytose (i.d.R. <1000/ $\mu$ l);
- Protein: erhöht;
- Glukose: normal bis leicht erniedrigt;

- Antikörper im Liquor: intrathekale Antikörperproduktion in 80–90% nachweisbar (siehe Teil 1, Kapitel 5.3);
- Nachweis von Lyme-Borrelien mittels PCR: weniger als 50%.

#### 6.2.2.2 Radikulitis

Die Radikulitis tritt 1–12 Wochen (durchschnittlich 4–6 Wochen) nach einem Zeckenstich oder Erythema migrans auf. Initial stehen radikuläre Schmerzen, welche innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen ihr Maximum erreichen, im Vordergrund. Der Radikulitis können innerhalb von 1–4 Wochen weitere neurologische Ausfälle folgen. Charakteristisch sind asymmetrische motorische Ausfälle, welche von sensorischen Ausfällen begleitet sein können [14]. Die Radikulitis heilt innerhalb von 5 bis 6 Monaten ohne Therapie wieder ab [16]. Kinder weisen nur selten eine Radikulitis auf.

#### 6.2.2.3 Hirnnervenausfälle

Mit Ausnahme des N. olfactorius können alle Hirnnerven betroffen sein. Am häufigsten ist der Befall des N. facialis in Form einer peripheren Fazialisparese. Der beidseitige Befall ist nahezu pathognomonisch, kommt jedoch fast nur bei Kindern vor. Im Sommer und Herbst sind bis über 90% der Fazialisparenen bei Kindern durch eine LB verursacht. Beim Erwachsenen sind dies lediglich 20%. Liegt eine Liquorpleozytose vor, spricht dies für eine Borreliose und gegen eine idiopathische Fazialisparese [17]. Borrelienassoziierte Fazialisparenen kommen aber auch ohne begleitende Liquorpleozytose vor. Die Rückbildung einer Fazialisparese kann 1–2 Monate in Anspruch nehmen. Anhaltende Ausfälle finden sich bei 5–20% der Erwachsenen [14, 16].

#### Merkpunkte

- Die Diagnose einer frühen Neuroborreliose kann schwierig sein, wenn der Antikörpernachweis im Serum noch negativ ist und keine andere für LB typischen Manifestationen (Erythema migrans) vorhanden sind. Eine Lumbalpunktion und die Bestimmung der Zellzahl und der intrathekalen Antikörperproduktion können in solchen Situationen hilfreich sein.
- Bei isolierter Fazialisparese und bei Fehlen anderer neurologischer oder systemischer Symptome ist bei Erwachsenen eine Lumbalpunktion nicht indiziert.
- Bei Patienten mit einer Fazialisparese ist die Durchführung einer Lyme-Serologie dann indiziert, wenn anamnestisch und klinisch keine andere offensichtliche Ursache für eine

Fazialisparese vorliegt. Dies deshalb, da eine mit einer LB assoziierte Fazialisparese auftreten kann, ohne dass vorher eine andere Manifestation einer LB bemerkt oder diagnostiziert worden wäre. Das anamnestische Fehlen eines Zeckenstichs kann eine LB nicht ausschliessen, da ein solcher oftmals nicht bemerkt wird.

- Bei Kindern geht eine Lyme-assoziierte Fazialisparese häufig mit einem Befall des Zentralnervensystems (Meningitis) einher. Deshalb ist eine Lumbalpunktion bei Kindern in dieser Situation i. d. R. indiziert, da ein zentralnervöser Befall (Meningitis) eine intravenöse Therapie nötig macht [18].

#### 6.2.3 Karditis

Die Karditis ist in Europa mit einer Inzidenz von 0,3 bis 4% eine seltene Manifestation und betrifft überwiegend Männer in einem Verhältnis von 3:1 [19, 20]. Die Symptome treten vier Tage bis zu sieben Monate nach einem Zeckenstich auf (median 21 Tage), meist zwischen Juni und Dezember [21]. Häufig wird die Karditis von anderen Manifestationen einer LB begleitet (Erythema migrans, Gelenksbeschwerden, neurologische Symptome). Die LB kann zu einem Befall aller Herzschichten mit Ausnahme der Herzklappen führen.

Die Beschwerden bestehen aus Schwindel, Palpitationen, Synkopen und gelegentlich Dyspnoe. Häufigste Manifestation sind fluktuierende, transiente, meist symptomatische AV-Überleitungsstörungen, welche in 87% der Fälle beobachtet werden [20]. Typisch sind wechselnde Brady- und Tachykardien, aber andere Blockbilder sind ebenfalls möglich. Es kann zu einem totalen AV-Block III° kommen, welcher sich meist innerhalb von ein bis zwei Wochen zurückbildet. Temporäre Schrittmacher sind bei bis zu 38% der Fälle notwendig. Die AV-Blockierungen bilden sich meist innerhalb von sechs Wochen zurück. Diffuse ST- und T-Wellenveränderungen, Kardiomegalie oder Herzinsuffizienzzeichen können Ausdruck einer seltenen Myokarditis sein. Ob Borrelien zu einer dilatativen Kardiomyopathie Anlass geben können, ist umstritten und nur in Kasuistiken beschrieben worden [22–25]. Die Inzidenz der Karditis ist im Kindesalter mit 0,5% sehr gering [26, 27].

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80%.

**Merkpunkte**

- Definitive Schrittmacher sind nur in Ausnahmefällen notwendig.
- Bei AV-Block II°, III° oder PR-Intervall >0,3 Sekunden sollte die Therapie wegen der Gefahr der Zunahme der Blockierung unter Therapie initial unter stationären Bedingungen und unter EKG-Monitorisierung durchgeführt werden [28, 29].
- Zur Hemmung der Entzündungsreaktion kann Azetylsalizylsäure eingesetzt werden.

**6.2.4 Rheumatologische Beschwerden**

Innerhalb von zwei Wochen bis zwei Jahren (median 4–6 Monate) nach einem Zeckenstich kann es zu Symptomen im Bereiche des Bewegungsapparates kommen [6, 30]. Falls es zu einer frühen Dissemination der Erreger kommt, können – zusammen mit grippeähnlichen Symptomen – kurzdauernde wandernde Schmerzen in Gelenken, Bursae, Sehnen und Knochen beobachtet werden. Dabei sind vorwiegend die kleineren Gelenke betroffen [31, 32].

Häufiger ist eine Mono- oder asymmetrische Oligoarthritis, welche v.a. die Knie, aber auch den Ellenbogen oder das obere Sprunggelenk betrifft. Typisch ist ein schubweiser Verlauf einer wenig schmerzhaften Arthritis, welche mit grossem Erguss und nur geringen Entzündungszeichen verbunden ist. Die Zellzahl im Gelenkerguss beträgt zwischen 500 und 110 000 Zellen/mm<sup>3</sup>. Es handelt sich dabei überwiegend um neutrophile Granulozyten. Gelenkdestruktionen sind im Gegensatz zu anderen bakteriellen Arthritiden sehr selten. Eine bekannte Komplikation ist hingegen die Baker-Zyste des Kniegelenkes.

Die Arthritisschübe, welche über mehrere Tage bis Wochen (selten Monate) verlaufen, nehmen schliesslich auch ohne Therapie an Häufigkeit ab, nämlich mit einer Rate von etwa 10–20% pro Jahr. Nur wenige Patienten leiden länger als ein bis fünf Jahre an arthritischen Schüben [8, 33–35].

Die Antibiotikatherapie bringt rund 80% der Arthritiden zur Ausheilung. Es kann im Verlaufe aber trotz korrekter Therapie zu Arthralgien kommen, ohne dass diese Ausdruck einer anhaltenden Infektion wären. Der Rückgang der entzündlichen Veränderungen kann mehrere Wochen in Anspruch nehmen, weshalb erst nach drei Monaten eine Reevaluation in bezug auf ein Therapieversagen erfolgen sollte [6, 36]. Die Abklärung erfordert eine (erneute) PCR-Untersuchung der Gelenkflüssigkeit. Bei einem Therapieversagen wird die PCR weiterhin positiv ausfallen. Ursachen für ein Therapieversagen

können auch lokale oder systemische Kortikosteroidtherapien sein.

Die Lyme-Arthritis des Kindes zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus. Nur 3–5% aller Arthritiden können auf eine Borreliose zurückgeführt werden. Die Dauer der Arthritis nimmt dabei mit dem Alter zu. Obwohl kleinere Kinder häufiger Fieber und einen akuten Beginn der Arthritis zeigen, dauert diese im Alter von zwei bis vier Jahren im Durchschnitt vier Wochen [37]. Bei Teenagern dauert sie im Durchschnitt 22 Wochen [30]. Chronische Verläufe können nach dem 10. Lebensjahr beobachtet werden, sind aber besonders in Europa sehr selten.

Im Verlauf einer unbehandelten Borreliose kann es nach amerikanischen Quellen bei rund 5% der Kinder und ungefähr bei 10% der Erwachsenen mit einer Lyme-Arthritis zur Ausbildung einer chronischen immunvermittelten Oligo- oder Monarthritis der grossen Gelenke kommen (siehe 6.3.2, Chronische Lyme-Arthritis).

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80–90%. Die Untersuchung der Synovialflüssigkeit oder einer Synovialbiopsie und der Erregernachweis mittels PCR können für die Diagnose und für den Therapieverlauf hilfreich sein [38].

**Merkpunkte**

- Die Arthritiden und Arthralgien im frühen Stadium der Dissemination können entweder mittels Serologie (aus Serum) oder PCR aus dem Gelenkerguss diagnostiziert werden. Eine initial negative Serologie muss evtl. nach vier bis sechs Wochen wiederholt werden.
- Eine chronische Arthritis der kleinen Gelenke im Rahmen einer LB ist eine Seltenheit. Andere differentialdiagnostische Ursachen müssen ausgeschlossen werden.
- Eine positive Serologie inklusive Western-Blot ist Voraussetzung für die Diagnose einer Lyme-Arthritis [39].

**6.3 Stadium III (spätes oder chronisches Stadium)****6.3.1 Acrodermatitis chronica atrophicans**

Eine Acrodermatitis chronica atrophicans kann sich bei Kindern [40] und Erwachsenen zwischen sechs Monaten und acht Jahren nach einem Zeckenstich entwickeln.

Klinisch manifestiert sie sich biphasisch mit einer frühen entzündlichen Phase mit geröteten bis lividen teigigen Hautschwellungen in der

Form von Noduli oder Plaques auf der Streckseite der akralen Extremitäten. Gelegentlich können diese Läsionen auch im Gesicht oder am Stamm auftreten. Nach einem fluktuierenden Verlauf über Wochen bis Jahre kommt es zum Übergang ins atrophische Stadium mit dünner pergamentähnlicher Haut und prominenter Venenzeichnung. Neben Hautschuppung werden auch Hyper- und Hypopigmentierungen beobachtet. Mit der Acrodermatitis chronica atrophicans können Schmerzen, Pruritus, Hyperästhesien und Parästhesien vergesellschaftet sein. Regional kann es zu einer Lymphadenopathie und zu Subluxationen benachbarter Gelenke kommen. Eine Abheilung mittels Antibiotikatherapie kann im frühen Stadium noch erreicht werden, während im späten Stadium häufig nur noch eine Progredienz der Läsion verhindert werden kann.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung bis 99%. Bei diagnostischer Unsicherheit kann der PCR-Nachweis des Erregers in Hautbiopsien in dafür spezialisierten Labors versucht werden; die Sensitivität dieser Untersuchung beträgt 70 bis 80%.

#### **Merkpunkt**

- Nur mittels frühzeitiger Diagnosestellung (Serologie und Western-Blot für *B. afzelii* oder Hautbiopsie für Histologie und PCR) kann ein Übergang in ein atrophes Stadium verhindert werden.

#### **6.3.2 Chronische Lyme-Arthritis**

Die rheumatologischen Beschwerden des Stadiums II sind unter 6.2.4 beschrieben.

Im Verlauf einer unbehandelten Borreliose kann es in Europa nach Monaten bis Jahren seltenerweise (in wenigen Prozenten) bei Kindern und Erwachsenen zur Ausbildung einer chronischen Oligo- oder Monarthritis der grossen Gelenke kommen. In den USA entwickeln 50 bis 60% der unbehandelten Patienten eine Arthritis. Bei etwa 10% der Patienten mit Arthritis persistieren trotz adäquater antibiotischer Therapie die Kniegelenkentzündungen über Monate oder Jahre [33]. Die unterschiedlichen klinischen Verläufe in Europa und USA erklären sich durch die unterschiedlichen Borrelienarten auf den zwei Kontinenten.

Bei chronischen Gelenkbeschwerden mit einer Symptombdauer von über zwölf Monaten und negativer Lyme-Borrelien-PCR aus Synovialflüssigkeit oder Synovialbiopsie müssen andere

Differentialdiagnosen, wie z.B. degenerative Veränderungen, erwogen werden. Bedingt durch eine immunologische Mimikry kann eine Infektion mit Borrelien bei Patienten mit einer HLA-Konstellation DRB1 und DRB4 eine chronische sterile Arthritis auslösen [7]. Nach Ausschluss einer aktiven Infektion oder anderer Ursachen kann die Indikation für eine Hydroxychloroquine-Therapie oder Synovektomie erwogen werden [41, 42]. Die Lyme-Arthritis des Kindes zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus und geht nur ganz selten in ein chronisches Stadium über.

**Laborbefunde:** Die Durchführung einer Lyme-Serologie ist indiziert, und in dieser klinischen Situation ist die Sensitivität der Untersuchung rund 80–90%. Die Untersuchung der Synovialflüssigkeit oder einer Synovialbiopsie und der Erregernachweis mittels PCR können für die Diagnose und für den Therapieverlauf hilfreich sein [38].

#### **Merkpunkte**

- Eine chronische Arthritis nach unbehandelter LB ist in Europa – im Gegensatz zu den USA – selten. Andere Ursachen müssen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.
- Eine positive Serologie inklusive Western-Blot ist Voraussetzung für die Diagnose einer Lyme-Arthritis [39].
- Der Erregernachweis mittels PCR aus dem Gelenkerguss oder einer Synovialbiopsie ist indiziert und weist eine Sensitivität von etwa 80% auf.

#### **6.3.3 Chronische Neuroborreliose**

Korrekt behandelte Patienten entwickeln praktisch nie und unbehandelte selten – in wenigen Prozenten – eine chronische Neuroborreliose [7, 8]. Diese entwickelt sich meist innerhalb von zwei bis drei Jahren (Bereich: Monate bis 14 Jahre) nach einem Zeckenstich.

Die klinischen Manifestationen umfassen eine progressive Enzephalomyelitis (spastische Paraparese, Ataxie, Hirnnervenausfälle, Blasen dysfunktion, kognitive Defizite) oder eine chronische axonale Polyneuropathie (radikuläre Schmerzen, distale Parästhesien) [6].

Im Gegensatz zur frühen Neuroborreliose sind die Veränderungen der chronischen Neuroborreliose nicht mehr selbstlimitiert und persistieren ohne Therapie über mehr als sechs Monate. Eine chronische Neuroborreliose im Kindesalter ist selten [43].

Das Ansprechen auf eine Therapie benötigt in der Regel zwei bis sechs Monate und kann bei

langer Dauer der Symptome verzögert erfolgen. Ein Therapieerfolg kann neben der klinischen Verbesserung nur mittels Lumbalpunktion objektiviert werden. Eine Liquorpleozytose braucht in der Regel sechs Monate bis zur vollständigen Normalisierung.

Im Gegensatz zur Radikulitis, welche früh im Verlaufe einer LB auftritt, findet sich die Polyneuropathie meist später, oftmals assoziiert mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans. Bei der Polyneuropathie stehen symmetrische periphere Sensibilitätsstörungen, meist ohne motorische Ausfälle, im Vordergrund [14].

**Laborbefunde:** Zur Diagnose der chronischen Neuroborreliose inkl. Polyneuropathie müssen eine positive Serologie und Western-Blot im Serum vorliegen. Die Sensitivität ist in dieser klinischen Situation mit 99% sehr hoch. Bei relevantem Verdacht auf einen Befall des Zentralnervensystems ist zudem eine Liquorpunktion indiziert. Zusätzlich zum Antikörpernachweis im Serum muss im Liquor eine intrathekale Antikörperproduktion dokumentiert werden [44]. Eine positive Serologie allein ist nicht beweisend für das Vorliegen einer Neuroborreliose. Vielmehr müssen auch andere Ursachen für die Beschwerden ausgeschlossen werden. Je nach klinischer Situation können deshalb auch bildgebende Untersuchungen indiziert sein.

Die chronische Neuroborreliose zeigt die folgenden *Liquorbefunde*:

- Zellzahl: die lymphozytäre Pleozytose kann fehlen, und die Zellzahl kann normal sein;
- Protein: erhöht;
- Glukose: normal bis leicht erniedrigt;
- Antikörper im Liquor: der Nachweis einer intrathekalen Antikörperproduktion im Liquor ist obligat;
- PCR-Nachweis von Lyme-Borrelien: weniger als 50% positiv.

Demgegenüber zeigt die isolierte axonale Polyneuropathie im Liquor normale Werte für Zellzahl, Eiweiss, Glukose, und eine intrathekale Antikörperproduktion ist nicht nachweisbar.

**Bildgebung und andere Tests:** MR-(Magnetresonanzen-)Untersuchungen des Hirns oder Rückenmarks können diffuse Läsionen in der weissen Substanz zeigen, die aber eine breite Differentialdiagnose umfassen. Weder die PET (Protonenemissionstomographie) noch neuropsychologische Tests haben eine genügende Spezifität, um diagnostisch hilfreich zu sein.

### *Merkmale*

- Aufgrund von unspezifischen Symptomen kann die Diagnose verpasst oder erst spät gestellt werden. Dies stellt einen wichtigen Risikofaktor für Residualzustände dar.
- Die Lyme-Borrelien-Serologie ist in mindestens 99% der Fälle mit chronischer Neuroborreliose positiv.
- Der Nachweis einer intrathekalen Antikörperbildung ist im Prinzip obligat und beweist den Befall des Zentralnervensystems. In sehr seltenen Fällen von Neuroborreliose wurde eine positive Borrelienkultur oder PCR bei negativer intrathekaler Antikörperbildung dokumentiert. Ein reiner Befall des peripheren Nervensystems geht ohne intrathekale Antikörperbildung einher.

## 7. Therapie

### 7.1 Indikation

Die meisten Symptome einer LB sind selbstlimitiert. Trotzdem sind Antibiotika zur Verkürzung der Symptombdauer und zur Verhinderung von Komplikationen (Arthritis, Karditis und Neuroborreliose) indiziert.

Eine Therapieindikation ist gegeben, wenn die Diagnosekriterien einer Lyme-Borreliose (Teil 1, Tab. 1) erfüllt sind. Ein Post-Lyme-Syndrom ist – wenn früher eine korrekte Therapie bereits durchgeführt worden war – keine Therapieindikation.

Die Diagnose einer LB wird bei Erwachsenen wie auch Kindern oft zu Unrecht gestellt. Epidemiologische und klinische Studien zeigen, dass zum Zeitpunkt der Zuweisung 23 bis 31% eine aktive und 18 bis 20% eine durchgemachte LB aufweisen, die übrigen Patienten erfüllen die Kriterien einer LB meist nicht [45–47].

### 7.2 Perorale versus intravenöse Therapie

Das Antibiotikum, seine Applikationsart (peroral oder intravenös) und die Dauer der Therapie werden immer dem fortgeschrittensten Stadium der LB angepasst. Eine intravenöse Therapie ist nur bei Befall des Zentralnervensystems und einer Karditis mit AV-Block III° indiziert. Für andere Manifestationen bietet die intravenöse Verabreichung gegenüber der peroralen Therapie keine Vorteile.

### 7.3 Therapieerfolg

Insgesamt sind die Therapieergebnisse sehr gut. Allerdings kommt es selbst nach adäquater Therapie nicht selten zu einem verzögerten Abklingen der Beschwerden. Somit kann das definitive Ansprechen auf eine Therapie oftmals

erst im Verlaufe von Wochen bis Monaten beurteilt werden.

So waren in den USA in einer kontrollierten randomisierten Studie nach adäquater Therapie eines Erythema migrans am Ende der Therapie immer noch 30% der Patienten partiell symptomatisch [48, 49]. Zwar verschwanden alle Hautläsionen, aber Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder muskuloskeletale Beschwerden persistierten. Nach drei Monaten Beobachtung waren immer noch 10% der Patienten symptomatisch. Insgesamt ist aber ein Therapieversagen bei einem Erythema migrans extrem selten. In der Schweiz ist die Häufigkeit von langdauernden oder gar persistierenden Allgemeinbeschwerden tiefer als in den USA, da die in Europa vorkommenden Borrelienarten im Rahmen einer akuten LB mit Erythema migrans weniger häufig Allgemeinsymptome verursachen [50].

Nach Behandlung einer disseminierten LB mit Arthritis, Karditis oder Neuroborreliose mit Ceftriaxon bzw. Doxycyclin weisen nach neun Monaten noch 27% bzw. 14% residuelle Symptome wie Arthralgien oder Müdigkeit auf [51]. Wenn eine Neuroborreliose vor Beginn einer Behandlung während mehr als 30 Tagen bis 3 Monaten symptomatisch war, kommt es oft zu Residuen [52]. Rund 25% der Patienten weisen fünf Jahre nach Behandlung einer Neuroborreliose noch Beschwerden auf, wobei lediglich 12% dadurch auch im Alltag eingeschränkt sind. Die Rückbildung der Symptome erfolgt dabei bei lediglich 61% innerhalb von sechs Monaten [53]. Ein Viertel der Kinder mit einer durchgemachten Lyme-Arthritis weisen nach zwölf Monaten noch Arthralgien auf, ohne dass eine aktive Infektion vorliegt [37]. Der definitive Therapieerfolg einer Antibiotikabehandlung einer Lyme-Arthritis kann erst nach

**Tabelle 4**  
Therapieempfehlung für Erwachsene.

Klinik	Therapie	Bemerkungen
<b>Erythema migrans*</b> (ohne neurologische Symptome oder Karditis)	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. für 10 Tage**</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. für 14–21 Tage**</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefuroxim axetil 2 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Azithromycin 1 × 500 mg p.o. 7–10 Tage</li> <li>• Clarithromycin 2 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin während Schwangerschaft, Laktation kontraindiziert</li> <li>• Cephalosporine teuer</li> <li>• Intravenöse Therapien nicht indiziert</li> <li>• Effektivität der Makrolide klar schlechter, deshalb nur indiziert, wenn Therapie der 1. Wahl nicht möglich ist</li> </ul>
<b>Erythema migrans mit neurologischen Symptomen oder Karditis</b>	siehe unter Neuroborreliose bzw. Karditis	
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans (alle Stadien)</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 21–28 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefuroxim axetil 2 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> <li>• Azithromycin 1 × 500 mg p.o. 21 Tage</li> <li>• Clarithromycin 2 × 500 mg p.o. 21–28 Tage</li> </ul>	
<b>Arthritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 30–60 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 30–60 Tage</li> </ul>	
<b>Persistierende Arthritis nach adäquater Behandlung</b>	siehe Text (Lyme-Arthritis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehr als zwei Therapiedurchgänge nicht sinnvoll</li> </ul>
<b>Karditis ohne AV-Block III*</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Amoxicillin 3 × 500 mg p.o. 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Hinweisen für eine ZNS-Affektion ist Ceftriaxon vorzuziehen</li> <li>• Hospitalisation und Telemetrie bei P-R-Intervall &gt;0,3 sec, AV-Block II*, klinischer Herzinsuffizienz</li> </ul>
<b>Karditis mit AV-Block III*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. für 28 Tage</li> </ul>	
<b>Isolierte Fazialisparese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxycyclin 2 × 100 mg p.o. 14–21 Tage</li> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 14–21 Tage</li> </ul>	
<b>Neuroborreliose inkl. periphere Polyneuropathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. 28 Tage</li> <li>• Penicillin 6 × 3–4 Mio. IE i.v. 28 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Kontrolle des Therapieansprechens</li> <li>• Bei persistierenden oder progredienten Beschwerden Wiederholung der Lumbalpunktion</li> <li>• Serologie ist weder im Serum noch Liquor hilfreich als Verlaufparameter</li> <li>• Desensibilisierung bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie</li> </ul>

\* Als Therapiegrundsatz gilt, dass das jeweils fortgeschrittenste Stadium der Lyme-Borreliose für die Therapiewahl wegleitend ist.

\*\* Für Doxycyclin wurde die Therapiedauer von zehn Tagen in einer randomisierten Studie gut dokumentiert. In Analogie dazu dürfte die Therapiedauer für Amoxicillin nicht unterschiedlich sein.

Tabelle 5

Therapieempfehlung für Kinder.

Klinik	Therapie	Bemerkungen
<b>Erythema migrans*</b> (ohne neurologische Symptome oder Karditis)	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li>nur bei Alter &gt;8 Jahre: Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 100 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (nur bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefuroxim axetil 30 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Azithromycin 10 mg/kg/Tag in einer Dosis p.o. (max. 1 × 500 mg/Tag) p.o. 7–10 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cephalosporine teurer</li> <li>Intravenöse Therapie nicht indiziert</li> <li>Effektivität der Makrolide klar schlechter, deshalb nur indiziert, wenn Therapie der 1. Wahl nicht möglich ist</li> </ul>
<b>Erythema migrans mit neurologischen Symptomen oder Karditis*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>siehe unter Neuroborreliose bzw. Karditis</li> </ul>	
<b>Acrodermatitis chronica atrophicans (alle Stadien)</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 21–28 Tage</li> <li>nur bei Alter &gt;8 Jahre: Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 100 mg/Tag) 21–28 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (nur bei Allergien oder Kontraindikationen) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefuroxim axetil 30 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/d) 21–28 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 21–28 Tage</li> </ul>	
<b>Arthritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nur bei Alter &gt;8 Jahre: Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 100 mg/Dosis) 30–60 Tage</li> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 30–60 Tage</li> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> </ul>	
<b>Persistierende Arthritis nach adäquater Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mehr als zwei Therapiedurchgänge nicht sinnvoll</li> <li>Alternative Diagnosen ausschliessen</li> </ul>
<b>Karditis ohne AV-Block III°</b>	<b>1. Wahl</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nur bei Alter &gt;8 Jahre: Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen (max. 2 × 100 mg/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Amoxicillin 50 mg/kg/Tag in drei Dosen p.o. (max. 3 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul> <b>2. Wahl</b> (nur bei Allergien oder Kontraindikationen): <ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–21 Tage</li> <li>Clarithromycin 15 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. (max. 2 × 500 mg/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Hinweisen für eine ZNS-Affektion ist Ceftriaxon vorzuziehen</li> <li>Hospitalisation und Monitoring in Absprache mit den Kinderkardiologen</li> </ul>
<b>Karditis mit AV-Block III°</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–28 Tage</li> <li>Penicillin 200 000–400 000 IU/kg/Tag in 6 Dosen i.v. (max. 18–24 Mio. IE/Tag) 28 Tage</li> </ul>	
<b>Fazialisparese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 14–21 Tage</li> </ul>	Im Gegensatz zu den USA wird in Europa unabhängig vom Vorhandensein einer Liquorpleozytose eine parenterale Therapie empfohlen. Diese Meinung wird nicht von allen Experten geteilt, so dass bei Fehlen einer Liquorpleozytose bei Kindern älter als acht Jahre in Ausnahmefällen eine Therapie mit Doxycyclin 2–4 mg/kg/Tag in zwei Dosen p.o. für 28 Tage erwogen werden kann.
<b>Neuroborreliose inkl. periphere Polyneuropathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ceftriaxon 75–100 mg/kg/Tag in einer Dosis i.v. (max. 2 g/Tag) 28 Tage</li> <li>Penicillin 200 000–400 000 IU/kg in 6 Dosen i.v. (max. 18–24 Mio. IE/Tag) 28 Tage</li> </ul>	Klinische Kontrolle des Therapieansprechens. Bei persistierenden oder progredienten Beschwerden Wiederholung der Lumbalpunktion. Serologie ist weder im Serum noch Liquor hilfreich als Verlaufsparemeter. Desensibilisierung bei Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie.

\* Als Therapiegrundsatz gilt, dass das jeweils fortgeschrittenste Stadium der Lyme-Borreliose für die Therapiewahl wegleitend ist.

drei und derjenige einer Neuroborreliose erst nach sechs Monaten beurteilt werden [37].

#### 7.4 Wiederholte Therapie

Wie oben beschrieben, haben viele Patienten mit dokumentierter Lyme-Borreliose nach adäquater Therapie über längere Zeit noch Beschwerden, die im Verlauf von Wochen bis Monaten abklingen. Solche persistierenden Beschwerden sind kein Grund für eine wiederholte Therapie [1]. Eine Resistenz der Erreger gegenüber Antibiotika ist nicht bekannt. Bei Zweifel an der Diagnose und/oder persistierenden Beschwerden ist es wichtiger, die Differentialdiagnose zu erweitern, als erneut zu therapieren.

Eine erneute Therapie ist meist nur bei einer Reinfektion mit LB notwendig. Reinfektionen sind möglich, da eine durchgemachte Infektion nicht zu einer Immunität führt.

#### 7.5 Nebenwirkungen

Die Rate an Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie ist nicht unerheblich. Bereits nach einer einmaligen prophylaktischen Gabe von 200 mg Doxycyclin nach einem Zeckenstich weisen 30% Nausea und Erbrechen auf [54]. Während einer 14- bis 21-tägigen Therapie mit Ceftriaxon oder Doxycyclin weisen durchschnittlich 57% bzw. 43% Nebenwirkungen auf. Bei Ceftriaxon stehen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe und bei Doxycyclin Hautreaktionen (Photosensibilität) im Vordergrund [51]. Schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Gallenkoliken oder Cholezystitiden unter Ceftriaxon, anaphylaktische Reaktionen sowie infektiöse oder andere Komplikationen nach Einlage von (zentralen) Venenkathetern sind zu berücksichtigen [55]. Selbst tödliche Komplikationen nach inadäquater oder nicht indizierter Therapie der LB sind beschrieben [56]. Wie bei der Lues und der Leptospirose kann auch bei der Lyme-Borreliose nach Beginn der antibiotischen Therapie eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten.

#### 7.6 Spezifische Therapie

Die Therapiemodalitäten sind in Tabelle 4 (Erwachsene) und Tabelle 5 (Kinder) zusammengestellt. Die Empfehlungen beruhen auf evidenzbasierten Guidelines der EUCALB [57], der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [58] sowie denen der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie [2].

#### Literatur

- 1 Sigal LH. Pitfalls in the diagnosis and management of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41:195-204.

- 2 Lyme-Borreliose. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. 4. Auflage. München: Futuramed Verlag; 2003.
- 3 Constantin C, Peter O, Cerottini J, Derighetti M, Panizzon R, Guggisberg D. [Erythema migrans with multiple lesions]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:513-6.
- 4 Edlow JA. Erythema migrans. *Med Clin North Am* 2002;86:239-60.
- 5 Nahimana I, Gern L, Blanc DS, Praz G, Francioli P, Peter O. Risk of *Borrelia burgdorferi* infection in western Switzerland following a tick bite. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:603-8.
- 6 Nocton JJ, Steere AC. Lyme disease. *Adv Intern Med* 1995;40:69-117.
- 7 Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:489-500.
- 8 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345:115-25.
- 9 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:515-23.
- 10 Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Jr., Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. *Ann Intern Med* 1991; 114:490-8.
- 11 Pohl-Koppe A, Wilske B, Weiss M, Schmidt H. *Borrelia lymphocytoma* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:423-6.
- 12 Strle F, Pleterski-Rigler D, Stanek G, Pejovnik-Pustinek A, Ruzic E, Cimperman J. Solitary borrelial lymphocytoma: report of 36 cases. *Infection* 1992;20:201-6.
- 13 Halperin JJ. Neuroborreliosis (Nervous System Lyme Disease). *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:139-46.
- 14 Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998; 245:247-55.
- 15 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Strle F. Cerebrospinal fluid findings in adult patients with multiple erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:505-9.
- 16 Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol* 1995;37:691-702.
- 17 Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Jurca T, et al. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:970-5.
- 18 Albisetti M, Schaer G, Good M, Boltshauser E, Nadal D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997;49:817-24.
- 19 Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
- 20 Cox J, Krajden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991;122:1449-55.
- 21 Nagi KS, Joshi R, Thakur RK. Cardiac manifestations of Lyme disease: a review. *Can J Cardiol* 1996;12:503-6.
- 22 Sonnesyn SW, Diehl SC, Johnson RC, Kubo SH, Goodman JL. A prospective study of the seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:97-100.



- 23 Lardieri G, Salvi A, Camerini F, Cinco M, Trevisan G. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from myocardium. *Lancet* 1993;342:490.
- 24 Gasser R, Dusleag J, Fruhwald F, Klein W, Reisinger E. Early antimicrobial treatment of dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi*. *Lancet* 1992;340:982.
- 25 Bartunek P, Mrazek V, Gorican K, Bina R, Listvanova S, Zapletalova J. *Borrelia* infection as a cause of carditis (a long-term study). *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:38-44.
- 26 Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr Suppl* 1993;386:1-75.
- 27 Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1270-4.
- 28 Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1980;93:8-16.
- 29 McAlister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S. Lyme carditis: an important cause of reversible heart block. *Ann Intern Med* 1989;110:339-45.
- 30 Sood SK. Lyme disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:913-925.
- 31 Sigal LH. Musculoskeletal manifestations of Lyme arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:323-51.
- 32 Massarotti EM. Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 2002;86:297-309.
- 33 Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
- 34 Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557-65.
- 35 Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639-47.
- 36 Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:878-88.
- 37 Bentas W, Karch H, Huppertz HI. Lyme arthritis in children and adolescents: outcome 12 months after initiation of antibiotic therapy. *J Rheumatol* 2000;27:2025-30.
- 38 Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
- 39 Ostrov BE, Athreya BH. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:535-53.
- 40 Nadal D, Gundelfinger R, Flueller U, Boltshauser E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Arch Dis Child* 1988;63:72-4.
- 41 Coblyn JS, Taylor P. Treatment of chronic Lyme arthritis with hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 1981;24:1567-9.
- 42 Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC. Treatment of refractory chronic Lyme arthritis with arthroscopic synovectomy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1056-60.
- 43 Huppertz HI. Lyme disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:434-40.
- 44 Prasad A, Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. *Postgrad Med J* 1999;75:650-6.
- 45 Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998;128:354-62.
- 46 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269:1812-6.
- 47 Qureshi MZ, New D, Zulqarni NJ, Nachman S. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:12-4.
- 48 Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:697-704.
- 49 Steere AC. Duration of antibiotic therapy for Lyme disease. *Ann Intern Med* 2003;138:761-2.
- 50 Strle F, Nadelman RB, Cimperman J, Nowakowski J, Picken RN, Schwartz I, et al. Comparison of culture-confirmed erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* in New York State and by *Borrelia afzelii* in Slovenia. *Ann Intern Med* 1999;130:32-6.
- 51 Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337:289-94.
- 52 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121:560-7.
- 53 Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.
- 54 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 55 Ettestad PJ, Campbell GL, Welbel SF, Genese CA, Spitalny KC, Marchetti CM, et al. Biliary complications in the treatment of unsubstantiated Lyme disease. *J Infect Dis* 1995;171:356-61.
- 56 Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:1107-9.
- 57 Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741-7.
- 58 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 1:1-14.

# Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie

Teil 3: Prävention, Schwangerschaft, Immundefizienz, Post-Lyme-Syndrom

J. Evison<sup>a</sup>, C. Aebi<sup>a</sup>, P. Francioli<sup>b</sup>, O. Péter<sup>c</sup>, S. Bassetti<sup>d</sup>, A. Gervaix<sup>e</sup>, S. Zimmerli<sup>a</sup>, R. Weber<sup>f</sup>

Version française:  
www.sginf.ch

In Ergänzung der zwei Artikel (Schweiz Ärztezeitung 2005;86[41];2332–8 und Schweiz Ärztezeitung 2005;86[42]2375–84) zur Abklärung, Klinik und Therapie der Lyme-Borreliose (LB) gehen wir in diesem letzten Teil auf Aspekte der Prävention, spezielle klinische Situationen (Schwangerschaft, immunkompromittierte Personen) sowie das Post-Lyme-Syndrom ein.

## 8. Prävention

### 8.1 Expositionsprophylaxe, Kleidung, Insektenschutzmittel

Das Meiden von Zeckengebieten stellt eher eine theoretische Möglichkeit dar, eine Infektion zu verhüten. Langärmelige Hemden und langbeinige Hosen, welche in die Socken gesteckt werden, erschweren den Zecken den Zugang zu den Hautstellen, welche für eine Blutmahlzeit aufgesucht werden. Helle Kleidungsstücke erleichtern es, anhaftende Zecken ausfindig zu machen und zu entfernen.

Nach einer möglichen Exposition, z. B. nach Aufenthalt von Kindern im Wald, sollten die Haut und besondere Prädispositionsstellen (Axilla, Leiste, Kniekehle) auf einen Zeckenstich abgesehen werden. Beim Kind sollten zusätzlich der Kopf und Nacken besonders inspiziert werden.

Zeckenschutzmittel, welche DEET (*N,N*-Diethyl-*m*-Toluamide) oder EBAAP (Ethyl-Butylacetylaminopropionat) enthalten und bei Orientierungsläufern und Waldarbeitern in der Schweiz untersucht wurden, weisen eine Effektivität von rund 40% auf. Die Effektivität ist dabei in den ersten zwei Stunden nach der Applikation am höchsten [1]. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt, entsprechende Zeckenschutzmittel alle 1–2 Stunden erneut aufzutragen. Dies ist jedoch aufgrund von Toxizitätsüberlegungen gerade bei Kindern im Bereiche des Gesichts und der Hände problematisch [2]. Das Imprägnieren der Kleider mit Permethrin stellt eine effektivere Prävention dar, ist jedoch aufwendig und nur für

häufigere Exposition mit jeweils den gleichen Kleidungsstücken realistisch [3].

### 8.2 Entfernung von Zecken

Die Zecke wird mit einer Pinzette möglichst nahe an der Hautstichstelle gefasst und sorgfältig herausgezogen. Eventuell zurückbleibende Mundteile der Zecke werden in situ belassen, da sie mit der Zeit von selbst herausfallen und Manipulationen an der Haut zu anderen bakteriellen Infektionen führen können.

### 8.3 Antibiotikaprophylaxe nach Zeckenstich

Aufgrund des tiefen Infektions- und Erkrankungsrisikos wird in der Schweiz eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe nach Zeckenstich zur Zeit nicht empfohlen. Die Serokonversionsrate von Personen mit hohem Risiko (Orientierungsläufer) betrug bei einer Untersuchung in der Schweiz in drei verschiedenen Jahren zwischen 0,6 und 2,7%, und die Inzidenz von klinischen Manifestationen betrug zwischen 0 und 1% [4]. Zudem werden rund 50% der Zeckenstiche nicht bemerkt, die Rate von unerwünschten Wirkungen der Antibiotika ist substantiell, und ein Erythema migrans ist gut behandelbar. Letztlich ist das Risiko der Transmission von Borrelien gering, wenn eine Zecke innerhalb von ein bis zwei Tagen entfernt wird [5, 6].

In Hochendemiegebieten kann eine Prophylaxe erwogen werden: Eine randomisierte Studie in Westchester County, New York, USA, mit 482 Personen ergab, dass eine innerhalb von 72 Stunden nach einem Zeckenstich begonnene Postexpositionsprophylaxe mit einer peroralen Einmaldosis von 200 mg Doxycyclin sieben Fälle von Erythema migrans verhüten konnte (1 Erythema migrans bei 235 Patienten in der Verumgruppe; 8/247 in der Kontrollgruppe), was rechnerisch eine Effektivität von 87% ergibt. Die Beobachtungsdauer betrug ein Jahr. Die Nebenwirkungsrate der Medikation betrug 30,1% [7]. Doxycyclin ist bei Kindern jünger als neun Jahre und Schwangeren kontraindiziert.

a Poliklinik und Klinik für Infektionskrankheiten, Medizinische Universitätskinderklinik, Inselspital, Bern

b Division autonome de médecine préventive hospitalière, CHUV, Lausanne

c Maladies Infectieuses et Microbiologie, Consilia Laboratoires et Conseils médicaux SA, Sion

d Abteilung für Infektiologie, Universitätsspital, Basel

e Hôpital des enfants, HUG, Genève

f Abteilung Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital, Zürich

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Rainer Weber  
Abt. Infektionskrankheiten und Spitalhygiene  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital  
CH-8091 Zürich  
Tel. 044 255 38 26  
Fax 044 255 32 91

E-Mail: infweb@usz.unizh.ch

### 8.4 Impfung

In den USA wurden zwei Impfstoffe gegen das OspA-Antigen von *Borrelia burgdorferi sensu stricto* entwickelt. 1998 wurde LYMERix™ von der FDA zugelassen und 2002 wegen ungenügenden Kosten-Nutzen-Verhältnisses und ungenügender Akzeptanz der Bevölkerung wieder vom Markt zurückgezogen. Der zweite Impfstoff wurde nie vertrieben. Die gegen das OspA gerichteten Antikörper werden bei einer Blutmahlzeit von der Zecke aufgenommen und töten bereits im Darm der Zecke die Borrelien ab und verhindern zugleich die Migration der Borrelien vom Darm in die Speicheldrüsen der Zecke. Aufgrund der Heterogenität des OspA der Borreliensämme in Europa wurde dieser Impfstoff auf unserem Kontinent nie angewendet oder vertrieben [8].

## 9. Lyme-Borreliose in speziellen Populationen oder Situationen

### 9.1 Reinfektion

Eine durchgemachte oder noch aktive LB hinterlässt keine protektive Immunität. Somit sind Reinfektionen möglich [9, 10].

Die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion hängt von der lokalen Durchseuchung der Zecken mit Lyme-Borrelien sowie der Anzahl Zeckenstiche ab und liegt je nach Region zwischen 4 und 19%. Ob für eine Reinfektion eine Seroreversion, d.h. eine Negativierung der Serologie, notwendig ist, wurde bisher nie systematisch untersucht. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass die Diagnose einer Reinfektion bei einer bereits seropositiven Person schwierig sein kann. Die Diagnose eines erneuten Erythema migrans wird klinisch gestellt. Bei anderen klinischen Manifestationen nach vermuteter Reinfektion wird die Diagnose mikrobiologisch durch den Nachweis einer erneuten Serokonversion (bei Personen mit vorheriger Negativierung der Serologie) oder mittels Erregernachweis durch eine PCR-Untersuchung bewiesen.

### 9.2 Schwangerschaft

Die Seroprävalenz für *B. burgdorferi* bei Schwangeren in der Schweiz zum Zeitpunkt der Geburt liegt bei 0,85% [11]. Bei einer von zwölf Schwangeren mit positiver Serologie findet sich eine aktive Infektion. Transplazentare Infektionen des Fötus werden in allen Trimestern beobachtet [12, 13]. Die Schwangerschaft selbst hat keinen Einfluss auf den Verlauf der LB bei der Mutter. Im Zusammenhang mit mütterlichen Infektionen wurden neben Aborten, Frühgeburten

und perinatalem Kindstod auch Missbildungen der Harnorgane, des Herzens sowie Syndaktylien beschrieben [14]. Für viele dieser Ereignisse und Missbildungen fanden sich jedoch alternative Erklärungen. Obwohl in keiner Studie eine signifikante Häufung festgestellt wurde, scheint doch die Beschreibung von kardialen Missbildungen nach einem Erythema migrans während des ersten Trimesters auffällig [11, 14].

Eine Lyme-Borreliose sollte während der Schwangerschaft prompt behandelt werden. Zu beachten ist, dass Doxycyclin während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Theoretische Überlegungen haben dazu geführt, dass von gewissen Autoren lediglich intravenöse Therapien während der Schwangerschaft durchgeführt werden [13, 14]. Die Notwendigkeit für dieses Vorgehen konnte jedoch bisher nicht mit Studien belegt werden, und viele Experten behandeln die LB bei Schwangeren gleich wie bei Nichtschwangeren (ohne Verwendung von Doxycyclin). Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie empfiehlt, bei Frauen mit manifester Lyme-Borreliose während der Stillzeit auf das Stillen vorübergehend zu verzichten [15]. Diese Empfehlung beruht auf dem Nachweis von Borrelien mittels PCR in der Muttermilch von zwei Frauen mit Erythema migrans. Übertragungen durch das Stillen wurden bisher aber nicht beschrieben, so dass eine entsprechende Empfehlung aufgrund des heutigen Wissens nicht unterstützt werden kann.

### 9.3 Immunsuppression

Die Erfahrung bei Immunsupprimierten beschränkt sich auf eine einzige grössere Studie [16] und auf verschiedene Fallbeschreibungen. Im Vergleich zu immunkompetenten Patienten scheint es bei rund 25% der Immunsupprimierten zu einer früheren Dissemination der Borrelien und häufigerem Therapieversagen zu kommen. Alle beschriebenen Therapieversager konnten jedoch durch eine zweite Antibiotikatherapie geheilt werden, ohne dass es zu weiteren Komplikationen kam. Alle drei bisher publizierten HIV-infizierten Patienten (CD4-Zellzahl <100 bis 386/ $\mu$ l) zeigten zum Zeitpunkt der Diagnose ein disseminiertes Stadium mit Gonarthrit oder Befall des Zentralnervensystems (Meningitis und periphere Fazialisparese) [17–19]. Zweifellos liegt hier aber ein «publication bias» vor, indem nur schwere Verläufe berichtet wurden. Berichte liegen zudem über einen Herztransplantierten [20] und einen Nierentransplantierten vor [21]. Sie präsentierten sich mit einer therapieresistenten Karditis bzw. einer Radikulitis und Enzephalitis.

Diese Patienten wurden länger oder mit Kombinationstherapien behandelt, obwohl es hierfür keine Empfehlungen oder Daten gibt.

## 10. Langzeitfolgen der Lyme-Borreliose

### 10.1 Prognose

Die Lyme-Borreliose ist eine mit Antibiotika behandelbare und heilbare Erkrankung, insbesondere wenn sie rechtzeitig diagnostiziert wird. Die Langzeitprognose ist sehr günstig. Bei vereinzelt Patienten kann es jedoch zu einem verzögerten Ansprechen auf die Therapie oder zu persistierenden Beschwerden trotz adäquater Therapie kommen.

Selbst unbehandelte Patienten mit einem Erythema migrans zeigten nach einem 10- bis 20jährigen Verlauf im Vergleich zu Kontrollpersonen keine Unterschiede bezüglich aktueller Beschwerden, klinischer Befunde und Resultate von neuropsychologischen Tests [22]. Die gleiche Studie ergab demgegenüber, dass Patienten mit un behandelter Fazialisparese, welche wahrscheinlich als Folge einer disseminierten LB auftrat, an signifikanten Langzeitfolgen litten.

Peer-reviewed Erfahrungen von spezialisierten akademischen Zentren und kontrollierte Studien zeigen, dass die meisten Patienten, welche auf eine adäquate Antibiotikatherapie nicht ansprechen, gar nicht an einer aktiven Lyme-Borreliose leiden [23–27]. Die einen Patienten hatten überhaupt nie eine LB, andere sind geheilt. Symptome, die nach einer LB auftreten, sind nicht notwendigerweise auf eine LB zurückzuführen und umfassen eine breite Differentialdiagnose.

Der Begriff der «chronischen Lyme-Borreliose» ist zu vermeiden, da er weder für das Management von Patienten mit etablierter Lyme-Borreliose hilfreich ist noch genügend wissenschaftliche Evidenz besteht, dass eine Infektion mit *B. burgdorferi* nach adäquater Therapie tatsächlich im Sinne einer Erregerpersistenz chronisch verlaufen kann. Im Gegensatz dazu scheint der Begriff des «Post-Lyme»-Syndroms eine reale klinische Entität zu beschreiben, die das Anhalten von Symptomen nach einer adäquaten Therapie beschreibt, ohne dass eine persistierende «chronisch aktive» Infektion postuliert wird [28].

### 10.2 Differentialdiagnosen bei chronischen Beschwerden

Wie bereits erwähnt, ist die Persistenz des Erregers, insbesondere nach adäquater Therapie, in aller Regel nicht die Erklärung für chronische Beschwerden bei Patienten mit St.n. LB [23, 26,

29, 30]. In seltenen Fällen ist es allerdings möglich, dass Patienten mit persistierender Infektion bei der ersten Präsentation bereits unter einer subklinischen disseminierten Infektion gelitten und eine für dieses Stadium nicht angepasste Therapie erhalten hatten. Tatsächlich besteht eine Korrelation zwischen Langzeitfolgen einer LB und verzögerter oder einer für das Krankheitsstadium nicht angepassten Therapie [31, 32].

Die wichtigsten Differentialdiagnosen bei St.n. LB oder positiver Lyme-Serologie umfassen:

- aktive Lyme-Borreliose bzw. Reinfektion;
- verzögertes Ansprechen auf die Therapie;
- unerwünschte Wirkungen der Medikation;
- Post-Lyme-Syndrom;
- Fibromyalgie-Syndrom;
- andere zeckenassoziierte Infektionen (z.B. Frühsommermeningoenzephalitis, Ehrlichiose, Babesiose, Rickettsiosen);
- andere internistische, rheumatologische oder neurologische Erkrankungen;
- psychosoziale Belastungssituation, psychiatrisches Leiden (inkl. Depression und Sucht);
- Lyme-Angst;
- Chronic Fatigue Syndrome.

Eine aktive LB ist assoziiert mit objektiver Evidenz eines Organschadens oder Dysfunktion und serologischen Befunden, die mit einer *B. burgdorferi*-Infektion vereinbar sind. Eine Person mit persistierend positiver Seropositivität bei St.n. einer LB kann aber auch neue objektivierbare Befunde entwickeln, die nicht die Folge einer LB sind. Chronische Kniebeschwerden umfassen z. B. Differentialdiagnosen wie degenerative oder rheumatologische Leiden, eine Meniskusläsion oder andere Ursachen.

Bei Patienten mit kognitiver Dysfunktion oder anderen zentralnervösen Beschwerden ist es wichtig, Untersuchungen des Liquors und neuropsychologische Tests vorzunehmen, um differentialdiagnostische Erwägungen zu objektivieren.

Ein *Fibromyalgie-Syndrom* kann seltenerweise nach einer Lyme-Borreliose auftreten, ist aber nicht Ausdruck einer noch aktiven Infektion und spricht nicht auf eine Antibiotikatherapie an [25]. Die Differentialdiagnose kann bei generalisierten Muskelschmerzen oder bei Vorhandensein von 11 von 18 schmerzhaften definierten Triggerpunkten im Bewegungsapparat erwogen werden. Das Syndrom umfasst z.T. weitere unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Depression, Angst- und kognitive Störungen. Therapie der Wahl sind trizyklische Antidepressiva und Physiotherapie. Das Ansprechen auf diese Therapie kann bis

zu sechs Monate in Anspruch nehmen. Zur Behandlung sollen neben motorischen Übungsprogrammen auch verhaltenstherapeutische Ansätze erwogen werden.

Das *Chronic Fatigue Syndrome* ist eine klinische Entität unklarer Ursache und hat keine kausale oder andere Assoziation mit einer LB. Die diagnostischen Kriterien umfassen eine mehr als sechs Monate dauernde oder rezidivierende Müdigkeit, welche die Betroffenen in ihrem Alltag einschränkt. Die Müdigkeit ist neu, meist «plötzlich» aufgetreten, der Beginn der Beschwerden kann i.d.R. zeitlich recht genau determiniert werden, ist nicht das Resultat einer anhaltenden Anstrengung oder Schlafmangels und kann nicht durch körperliche Schonung verbessert werden. Zusätzlich müssen mindestens vier der folgenden acht Symptome vorhanden sein: Störung von Kurzzeitgedächtnis oder Konzentration, Halsschmerzen, schmerzhaft zervikale oder axilläre Lymphknoten, Muskelschmerzen, Arthralgien ohne Rötung oder Gelenkschwellung, neue Kopfschmerzen, unerholsamer Schlaf oder Malaise über mehr als 24 Stunden nach einer körperlichen Anstrengung.

### 10.3 Verzögertes Ansprechen auf die Therapie und Residualzustände

Patienten mit einem Erythema migrans können unter schleppenden unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Arthralgien und Müdigkeit leiden, welche bis zu sechs Monate nach einer Behandlung anhalten können. Gelegentlich können solche Beschwerden sogar erst nach Therapieende beginnen. Allerdings gibt es keine Gründe anzunehmen, dass solche Beschwerden Ausdruck einer fortdauernden, aktiven Infektion sind, denn sie klingen praktisch immer ohne weitere Behandlung ab. Diese langandauernden Allgemeinbeschwerden können Ausdruck einer systemischen immunologischen Reaktion gegenüber *B. burgdorferi* sein, ähnlich den oftmals länger anhaltenden Beschwerden nach anderen Infektionskrankheiten.

Die Lyme-Karditis spricht meist rasch auf Antibiotika an. Ein persistierender erstgradiger AV-Block ist eine Seltenheit. Die Meningitis im Rahmen einer frühen Neuroborreliose spricht ebenfalls rasch auf die Therapie an. Beide Krankheitsbilder können auch ohne Therapie selbstlimitiert verlaufen.

Die Fazialisparese ist ebenfalls meist rasch regredient. Allerdings kann es selten doch zu schleppenden Verläufen und auch zu irreparablen Schäden kommen.

Die Synovitis der Lyme-Arthritis kann über sechs Monate oder länger persistieren, bevor es

zu einer Besserung kommt. Die Synovitis kann gegenüber einer Antibiotikatherapie auch refraktär verlaufen, oder es kann trotz adäquater Therapie zu klinischen Rezidiven kommen.

Wenn eine Acrodermatitis chronica atrophicans erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit Hautatrophie behandelt wird, sind Residualzustände zu erwarten.

Die chronische Neuroborreliose spricht meist langsam oder verzögert auf eine Therapie an. Die Rückbildung der Symptome erfolgt über Wochen bis Monate. Innerhalb der ersten sechs Monate verschwinden nur bei 61 % die Beschwerden einer Neuroborreliose vollständig [33]. Die Manifestationen können ein Jahr oder länger anhalten, bevor es zu substantiellen Besserungen kommt. Nach adäquater Antibiotikatherapie einer Neuroborreliose können bis zu 25 % der Betroffenen nach 1–5 Jahren noch Residualzustände in der Form von Hirnnervenparesen, kognitiven oder visuellen Störungen, Ataxie oder Hemi- bzw. Paraparesen aufweisen [34]. Diese Residualzustände sind häufig von muskuloskeletalen Beschwerden begleitet.

### 10.4 Post-Lyme-Syndrom

Obwohl die Langzeitprognose der LB sehr gut ist, können bei wenigen Patienten selbst nach zeitgerechter und adäquater Therapie Arthralgien, Myalgien und Müdigkeit persistieren, ohne dass eine aktive Infektion vorliegt [35]. Weitere Klagen umfassen Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, neuropathische Beschwerden, Kopfschmerzen und Schlafstörungen [36].

Die tatsächliche Häufigkeit des Syndroms ist nicht bekannt. Langzeitstudien kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, nämlich von recht häufig bis sehr selten [31, 35, 37–39]. In keiner der Studien korrelierte der serologische Status mit den persistierenden Beschwerden. Da die Symptome des Post-Lyme-Syndroms sehr unspezifisch und in der Allgemeinbevölkerung häufig sind und da die Prävalenz einer positiven Lyme-Serologie in der Bevölkerung recht hoch ist, ist zu erwarten, dass gewisse Personen mit positiver Serologie an solchen Beschwerden leiden, ohne dass ein kausaler Zusammenhang zwischen geklagten Beschwerden und den serologischen Resultaten besteht.

Die Pathogenese der Symptomatik ist unbekannt. Dem Krankheitsgeschehen könnten von replizierenden resp. vitalen Borrelien unabhängige immunologische Vorgänge zugrunde liegen. Eine Studie berichtete über den Nachweis von Borrelien-DNA in Muskulatur von Personen mit einer Post-Lyme-Symptomatik, aber die Bedeutung dieses Befundes ist ungeklärt [40].

*Falldefinition*

Es existiert keine anerkannte und validierte Falldefinition. Für die Differentialdiagnose eines Post-Lyme-Syndroms müssen *alle* der folgenden Punkte zutreffen:

1. Evidenz für frühere Lyme-Borreliose: klinisch *und* labormässig dokumentierte LB gemäss Falldefinitionen.
2. Adäquate Therapie: dokumentierte, abgeschlossene und dem Stadium der LB angepasste Antibiotikatherapie gemäss publizierten Guidelines.
3. Keine Evidenz für aktive Infektion.
4. Persistierende, den Patienten in seinen täglichen Aktivitäten beeinträchtigende Symptome während mehr als 6 Monaten nach Abschluss einer adäquaten Antibiotikatherapie, mit einem oder mehreren der folgenden Symptome: Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien, objektivierte kognitive Dysfunktion, radikuläre Beschwerden.
5. Der Beginn der Beschwerden ist aufgrund des Verlaufs der LB plausibel; d.h., die Symptome hatten unmittelbar mit oder nach akuter LB, üblicherweise innerhalb von 6 Monaten nach dokumentiertem und definiertem Beginn der LB, begonnen.
6. Objektive Defizite im allgemeinen internistischen oder neurologischen Status sind keine Voraussetzung für die Diagnose.
7. Systematischer und umfassender Ausschluss von anderen neurologischen, rheumatologischen oder internistischen Krankheiten.
8. Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen oder einer Sucht.

Liegt eine positive Lyme-Serologie vor, ohne dass zuvor eine klinische Manifestation einer Lyme-Borreliose vorgelegen hat, so ist ein Post-Lyme-Syndrom unwahrscheinlich. Wichtig ist, eine noch aktive Neuroborreliose auszuschliessen, um eine fortschreitende Schädigung des Zentralnervensystems zu verhindern. Bei einer aktiven chronischen Neuroborreliose findet sich eine intrathekale spezifische Antikörperbildung.

Bei der neuropsychologischen Abklärung finden sich beim Post-Lyme-Syndrom oftmals multiple, auf verschiedenen Ebenen objektivierbare Defizite; aber solche Befunde müssen nicht zwingend vorhanden sein und sind unspezifisch [22, 38]. Beim Chronic Fatigue Syndrome lassen sich meist nur in isolierten Bereichen Ausfälle nachweisen [41].

Liegt keine aktive Borreliose vor oder ist eine solche bereits adäquat behandelt worden,

so ist von einer erneuten Antibiotikatherapie kein Erfolg zu erwarten [42–44]. Eine spezifische Therapie des Post-Lyme-Syndroms ist nicht etabliert, und die Betreuung ist symptomatisch. Angepasstes körperliches Training und verhaltenstherapeutische Ansätze können die Beschwerden z.T. verbessern.

*Merkmale*

- Eine aktive oder andauernde Infektion ist nicht ein häufiger Grund für persistierende Beschwerden bei Patienten mit St.n. Lyme-Borreliose, die eine adäquate antibiotische Therapie erhalten hatten.
- Die Diagnose einer Lyme-Borreliose beruht auf der objektivierten klinischen und labormässigen Evidenz einer Infektion. Laborbefunde allein genügen nicht für die Diagnose.
- Ein Screening mittels Serologie ist nicht indiziert, wenn keine mit einer Lyme-Borreliose vereinbaren klinischen Beschwerden oder Befunde vorhanden sind.
- Erkrankungen, die nach der Behandlung einer Lyme-Borreliose auftreten, haben eine breite Differentialdiagnose.

**11. Lyme-Borreliose und Internet**

Die Lyme-Borreliose ist eine populäre Erklärung für unklare oder unverstandene Beschwerden. Bei Betroffenen, Laien und Ärzten besteht oftmals eine Unsicherheit, welche Informationen zur Lyme-Borreliose korrekt sind oder ob neue oder alternative Erklärungen zur Pathogenese oder Therapie hilfreich sein könnten. Solche Informationen werden oftmals im Internet gesucht. Leider sind zahlreiche Informationen zu diesem Thema falsch und verunsichern die Benutzer solcher Quellen [45]. Einige empfehlenswerte Websites sind:

- European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/>;
- Infectious Diseases Society of America: [www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines/](http://www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines/);
- American College of Physicians: A patient's Guide: [www.acponline.org/lyme/patient/](http://www.acponline.org/lyme/patient/);
- Centers for Disease Control and Prevention, USA: [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lyme/).

Eine Übersicht weiterer Websites findet sich in [46] ([www.journals.uchicago.edu/CID/](http://www.journals.uchicago.edu/CID/)).

## Literatur

- 1 Staub D, Debrunner M, Amsler L, Steffen R. Effectiveness of a repellent containing DEET and EBAAP for preventing tick bites. *Wilderness Environ Med* 2002;13:12-20.
- 2 Pretorius AM, Jensenius M, Clarke F, Ringertz SH. Repellent efficacy of DEET and KBR 3023 against *Amblyomma hebraeum* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2003;40:245-8.
- 3 Lapp T. AAP issues recommendations on the prevention and treatment of Lyme disease. *Am Fam Physician* 2000;61:3463-4.
- 4 Zhioua E, Gern L, Aeschlimann A, Sauvain MJ, Van der LS, Fahrner H. Longitudinal study of Lyme borreliosis in a high risk population in Switzerland. *Parasite* 1998;5:383-6.
- 5 Falco RC, Fish D, Piesman J. Duration of tick bites in a Lyme disease-endemic area. *Am J Epidemiol* 1996;143:187-92.
- 6 des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC, 3rd, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001;183:773-8.
- 7 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 8 Kamradt T. Lyme disease and current aspects of immunization. *Arthritis Res* 2002;4:20-9.
- 9 Nowakowski J, Schwartz I, Nadelman RB, Live-ris D, Aguero-Rosenfeld M, Wormser GP. Culture-confirmed infection and reinfection with *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1997;127:130-2.
- 10 Golde WT, Robinson-Dunn B, Stobierski MG, Dykhuizen D, Wang IN, Carlson V, et al. Culture-confirmed reinfection of a person with different strains of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J Clin Microbiol* 1998;36:1015-9.
- 11 Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, Hitzig WH, Duc G. Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur J Pediatr* 1989;148:426-7.
- 12 MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:657-77.
- 13 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ple-terski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22:788-93.
- 14 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ple-terski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:933-40.
- 15 Lyme-Borreliose. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie. 4. Auflage. München: Futuramed Verlag; 2003.
- 16 Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Erythema migrans in the immunocompromised host. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:923-32.
- 17 Schlesinger I, Mehta H, Arlievsky N. Lyme arthritis in a child with HIV. *Orthopedics* 2001; 24:609-10.
- 18 Garcia-Monco JC, Frey HM, Villar BF, Golightly MG, Benach JL. Lyme disease concurrent with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1989;87:325-8.
- 19 Dudle G, Opravil M, Luthy R, Weber R. [Meningitis after acute *Borrelia burgdorferi* infection in HIV infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122:1178-80.
- 20 Habedank D, Hummel M, Musci M, Ruhlke A, Hetzer R. Lyme carditis 11 years after heart transplantation: a case report. *Transplantation* 2003; 75:2156-7.
- 21 Chochon F, Kanfer A, Rondeau E, Sraer JD. Lyme disease in a kidney transplant recipient. *Transplantation* 1994;57:1687-8.
- 22 Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10–20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453-60.
- 23 Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990; 88:577-81.
- 24 Sigal LH, Patella SJ. Lyme arthritis as the incorrect diagnosis in pediatric and adolescent fibromyalgia. *Pediatrics* 1992;90:523-8.
- 25 Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH. «Chronic Lyme disease» as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1493-500.
- 26 Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269:1812-6.
- 27 Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998;128:354-62.
- 28 Sigal LH. Misconceptions about Lyme disease: confusions hiding behind ill-chosen terminology. *Ann Intern Med* 2002;136:413-9.
- 29 Sigal LH. Persisting complaints attributed to chronic Lyme disease: possible mechanisms and implications for management. *Am J Med* 1994; 96:365-74.
- 30 Sigal LH. Clinical manifestations of Lyme disease. *N J Med* 1990;87:549-55.
- 31 Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121:560-7.
- 32 Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990;323:1438-44.
- 33 Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:421-5.

- 34 Lotric-Furlan S, Cimperman J, Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Jurca T, et al. Lyme borreliosis and peripheral facial palsy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:970-5.
- 35 Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:454-61.
- 36 Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:1392-7.
- 37 Asch ES, Bujak DI, Weinstein A. Long-term clinical outcomes of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1995;122:961; author reply 961-2.
- 38 Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, Logigian EL, Kaplan RF, Wright EA, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1999;131:919-26.
- 39 Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, Freudigman K, Shapiro ED. Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *Jama* 2000;283:609-16.
- 40 Frey M, Jaulhac B, Piemont Y, Marcellin L, Boohs PM, Vautravers P, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in muscle of patients with chronic myalgia related to Lyme disease. *Am J Med* 1998;104:591-4.
- 41 Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuro-psychiatric similarities and differences. *Arch Neurol* 1997;54:1372-6.
- 42 Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
- 43 Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- 44 Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
- 45 Cooper JD, Feder HM, Jr. Inaccurate information about lyme disease on the internet. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1105-8.
- 46 Sood SK. Effective retrieval of Lyme disease information on the Web. *Clin Infect Dis* 2002;35:451-64.